

*Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

2(22)/2012

*Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- ◆ Синтез біологічно активних сполук
- ◆ Фітохімічні дослідження
- ◆ Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія
- ◆ Аналіз лікарських препаратів
- ◆ Інформаційні та інноваційні технології в фармації
- ◆ Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика
- ◆ Організація роботи аптечних підприємств
- ◆ Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств
- ◆ Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин
- ◆ Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів
- ◆ Фармакоекономіка
- ◆ Нутриціологія
- ◆ Фармацевтичне законодавство
- ◆ Ветеринарна фармація
- ◆ Фармацевтична освіта
- ◆ Історія фармації
- ◆ Хроніка подій
- ◆ Обмін досвідом

- ◆ Synthesis of biologically active compounds
- ◆ Phytochemical researches
- ◆ Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy
- ◆ Analysis of drugs
- ◆ Informational and innovational technologies in pharmacy
- ◆ Pharmaceutical management, marketing and logistics
- ◆ Organization of pharmaceutical structures' work
- ◆ Economics of pharmaceutical structures
- ◆ Pharmacological researches of biologically active substances
- ◆ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs
- ◆ Pharmacoeconomics
- ◆ Nutritiology
- ◆ Pharmaceutical legislation
- ◆ Veterinary pharmacy
- ◆ Pharmaceutical education
- ◆ History of pharmacy
- ◆ Chronics of events
- ◆ Exchange of experience

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

*Науково-практичний журнал
Scientific-practical journal*

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

*Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації
Зареєстровано Міністерством юстиції України
Серія КВ №13308–2192 П
Certificate of State Registration of printed mass media
Registered by Ministry of Juridice of Ukraine
Series KV №13308–2192 П
Журнал “Фармацевтичний часопис” затверджений
постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р.
№1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського,
Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named
after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical
University, Kharkiv*

**Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601**

Адреса редакції:

Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА

Editorial office address:

Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18

Факс (0352) 52-80-09

<http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php>

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 11 від 24 квітня 2012 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 12 від 19 червня 2012 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2012

©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2012

ЗМІСТ

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

- Б. С. Зіменковський, Д. Я. Гаврилюк,
Л. М. Мосула, О. М. Роман, Р. Б. Лесик
(Львів, Тернопіль)
4-ТІАЗОЛІДИНОНИ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ
ФРАГМЕНТОМ – ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО
СИНТЕЗУ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ
- Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, Й. Д. Комариця,
І. Г. Чабан (Львів)
СИНТЕЗ НОВИХ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ 5,7-
ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНІЛАЗО-ТІАЗОЛО[4,5-
В]ПІРИДИН-3-ІЛ ГІДРАЗІДУ ОЦТОВОЇ
КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО
АКТИВНИХ СПОЛУК
- С. В. Колісник, А. Ю. Маркіна, Т. І. Тюпка (Харків)
ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-ДІУРЕТИЧНА
АКТИВНІСТЬ» У РЯДУ ПОХІДНИХ N-[(2-
ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-
АМІНОКИСЛОТ
- Д. О. Мамедова, І. С. Гриценко, С. Г. Ісаєв,
В. Д. Яременко (Харків)
МЕТОДИ СИНТЕЗУ, КОМП'ЮТЕРНИЙ
ПРОГНОЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ АРИЛАМІДІВ 3,5-ДИБРОМ-N-
ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Д. І. Дмитрієвський, В. М. Кукіна,
Т. В. Опрошанська (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ЛИСТЯ
ДУБА ЗВИЧАЙНОГО
- С. М. Марчишин, М. С. Гарник, О. Б. Калущка
(Тернопіль, Вінниця)
ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ АСКОРБІНОВОЇ ТА
ВІЛЬНИХ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ТРАВІ
РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО (GLECHOMA
HEDERACEA (L.))
- І. І. Тернинко, В. С. Кисличенко, О. П. Хворост
(Луганськ, Харків)
ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИХ
ОЗНАК ПАГОНІВ ТА ЛИСТЯ ВЕРБИ БІЛОЇ
- Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, М. Б. Чубка
(Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ ВОДОРОЗЧИННИХ
ПОЛІСАХАРИДІВ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО
- Ю. С. Колісник, В. С. Кисличенко,
В. Ю. Кузнецова (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ
ЛІПІДІВ ТРАВИ ГРИЦІКІВ ЗВИЧАЙНИХ
- Л. Г. Шостак, С. М. Марчишин, О. Л. Демидяк
(Тернопіль)
КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ЕФІРНОЇ ОЛІЇ
ПЕРВОЦВІТУ ВЕСНЯНОГО (PRIMULA VERIS L.)

CONTENTS

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

- B. S. Zimenkovskiy, D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula,
O. M. Roman, R. B. Lesyk (Lviv, Ternopil)
4-THIAZOLIDINONE WITH BENZOTHIAZOLE
FRAGMENT – THE MAIN APPROACHES TO THE
SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY
- T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, Y. D. Komarytsya,
I. H. Chaban (Lviv)
SYNTHESIS OF NEW ARYLIDENE DERIVATIVES
5,7-DIMETHYL-2-OXO-6-PHENYLAZO-
THIAZOLO[4,5-B] PYRIDINE-3-YL ACETIC ACID
HYDRAZIDE AS POTENTIAL BIOLOGICALLY
ACTIVE COMPOUNDS
- S. V. Kolisnyk, A. Yu. Markina, T. I. Tyupka (Kharkiv)
THE RELATIONSHIP BETWEEN «STRUCTURE
AND DIURETIC ACTIVITY» IN THE SERIES OF N-
[(2-OXOINDOLYNILIDENE-3)-2-OXYACETYL]-
AMINOACIDS DERIVATIVES
- D. O. Mamedova, I. S. Hrytsenko, S. H. Isayev,
V. D. Yaremenko (Kharkiv)
THE METHODS OF SYNTHESIS, THE
COMPUTER PROGNOSIS AND
PHARMACOLOGICAL STUDIES OF ARYLAMIDES
3,5-DIBROMO-N-PHENYLANTHRANYLIC ACIDS

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

- D. I. Dmytryevskiy, V. M. Kukina, T. V. Oproshanska
(Kharkiv)
STUDY OF ANATOMIC STRUCTURE OF
QUERCUS ROBUR
- S. M. Marchyshyn, M. S. Harnyk, O. B. Kalushka
(Ternopil, Vinnytsia)
INVESTIGATION OF FREE ORGANIC ACIDS AND
CEVITAMIC ACID OF GROUND IVY HERB
- I. I. Ternynko, V. S. Kyslychenko, O. P. Khvorost
(Luhansk, Kharkiv)
STUDYING OF MORPHOLOGO-ANATOMIC SIGNS
OF BROWSE AND LEAVES OF THE WILLOW
WHITE
- N. O. Zarivna, L. V. Vronska, M. B. Chubka
(Ternopil)
THE STUDY OF WATER-SOLUBLE
POLYSACCHARIDES OF WILD THYME
- Yu. S. Kolisnyk, V. S. Kyslychenko,
V. Yu. Kuznietsova (Kharkiv)
STUDY OF FATTY ACIDS IN CAPSELLA BURSA
PASTORIS
- L. H. Shostak, S. M. Marchyshyn, O. L. Demydyak
(Ternopil)
ESSENTIAL OILS COMPOSITION OF PRIMROSE
SPRING (PRIMULA VERIS L.)

**ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ,
БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ**

- Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, Я. В. Назарук (Львів)
59 ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ І КОНЦЕНТРАЦІЇ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ РОЗЧИНУ МЕТРОНІДАЗОЛУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ
- В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитєєва (Київ)
64 РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ З МЕРКАЗОЛІЛОМ
- Л. І. Шульга, І. П. Стороженко (Харків)
68 МАТЕМАТИЧНЕ ПЛАНУВАННЯ ЯК ЕТАП РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- В. А. Міщенко, Ю. С. Прокопенко, С. В. Гарна, О. С. Головченко (Харків)
73 ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ТРОПАНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ У НАДЗЕМНІЙ ЧАСТИНІ ОВОЧЕВИХ РОСЛИН РОДИНИ SOLANACEAE МЕТОДОМ ЕКСТРАКЦІЙНОЇ ФОТОМЕТРІЇ
- І. О. Ведерникова, А. О. Коваль, А. В. Фаталієва (Харків)
76 ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ ТА СКЛАДУ НАНОЧАСТИНОК ЦИНКОЗАМІЩЕНОГО МАГНЕТИТУ

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ

- А. І. Бойко (Львів)
81 КОНЦЕПЦІЯ ФОРМУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗНАТЬ (ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ)

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ,
МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА**

- Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич, І. П. Пузанова (Львів)
86 МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОМАШНІХ АПТЕЧОК ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ
- К. І. Дорикевич (Львів)
90 НАПРЯМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ У СИСТЕМІ ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї
- І. Ю. Рев'яцький (Львів)
95 АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

**ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ
ПІДПРИЄМСТВ**

- Н. О. Дацюк, Д. С. Волох, Н. В. Шолойко (Київ)
103 АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ В УКРАЇНІ (ЗА ДАНИМИ МІЖНАРОДНОГО КОМІТЕТУ З КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ)

**PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY,
BIOPHARMACY, HOMEOPATHY**

- N. I. Hudz, T. H. Kalyniuk, Ya. V. Nazaruk (Lviv)
59 SUBSTANTIATION OF THE CHOICE AND CONCENTRATION OF EXCIPIENTS DURING PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF METRONIDAZOLE INTRAVENOUS INFUSION
- V. Ye. Butska, S. V. Ratushnyi, T. O. Shytieyeva (Kyiv)
64 CREATION OF THE COMPOSITION AND THE TECHNOLOGY OF THIAMAZOLE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM
- L. I. Shulha, I. P. Storozhenko (Kharkiv)
68 MATHEMATICAL PLANNING AS A STAGE OF FORMATION AND TECHNOLOGY OF PHYTOTHERAPY REMEDY

ANALYSIS OF DRUGS

- V. A. Mishchenko, Yu. S. Prokopenko, S. V. Harna, O. S. Holovchenko (Kharkiv)
73 DETERMINATION OF THE TROPAN ALKALOIDS IN GRASS OF VEGETABLE PLANTS OF SOLANACEAE FAMILY BY THE METHOD OF EXTRACTION PHOTOMETRY
- I. O. Vedernykova, A. O. Koval, A. V. Fataliyeva (Kharkiv)
76 STUDY OF STRUCTURE AND COMPOSITION OF NANOPARTICLES OF ZINC-SUBSTITUTED MAGNETITE

**INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL
TECHNOLOGIES IN PHARMACY**

- A. I. Boyko (Lviv)
81 THE CONCEPTION OF FORMATION OF PHARMACEUTICAL KNOWLEDGE (THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS)

**PHARMACEUTICAL MANAGEMENT,
MARKETING AND LOGISTICS**

- B. P. Hromovyk, O. B. Pankevych, I. P. Puzanova (Lviv)
86 MARKETING RESEARCH OF HOME FIRST AID KITS
- K. I. Dorykevych (Lviv)
90 THE DIRECTIONS OF PHARMACEUTICAL PROPHYLAXIS IN THE SYSTEM OF FAMILY PLANNING
- I. Yu. Revyatskyi (Lviv)
95 ANALYSIS OF DRUGS ASSORTMENT FOR TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

**ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL
STRUCTURES' WORK**

- N. O. Datsiuk, D. S. Volokh, N. V. Sholoiko (Kyiv)
103 ANALYSIS OF NARCOTIC DRUGS CONSUMPTION IN UKRAINE (ACCORDING TO DATA REPORT OF INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD)

ЕКОНОМІКА АПТЕЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

К. Л. Косяченко, А. С. Немченко, І. В. Кубарева (Харків)
ОПРАЦЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВНУТРІШНЬОГО ТА ЗОВНІШНЬОГО МОНІТОРИНГУ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЗА ДЕРЖАВНИМИ ЗАКУПІВЛЯМИ

107

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

І. М. Кліщ, С. М. Дрогвоз, В. М. Коваль (Тернопіль, Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ТА СУБСТАНЦІЇ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

112

В. В. Підгірний (Тернопіль)
ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ НА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

117

А. П. Левицький, І. А. Селіванська, О. А. Мельник, Т. А. Грошовий (Одеса, Тернопіль)
ВПЛИВ ХЛОРОГЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

121

С. О. Жиліаєв, С. Ю. Штриголь (Харків)
ПРЕПАРАТИ КВЕРЦЕТИНУ ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

125

О. С. Разкевич (Одеса)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА РЕПАРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДРОФІЛЬНОЇ МАЗЕВОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ МІНЕРАЛІВ МОРСЬКОЇ ВОДИ «МАРЕПОЛІМІЕЛ»

131

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

В. П. Попович, Б. П. Громовик (Київ, Львів)
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ «ФЛАМІКАР» І «ЕССЕНЦІАЛЄ ФОРТЕ N»

137

О. М. Заліська, Х.-О. Я. Горбачевська, В. С. Гуз (Львів, Ужгород)
ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

142

М. В. Лелека, О. М. Заліська (Тернопіль, Львів)
ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ГРИП І ГРВІ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

146

В. В. Толубаєв (Львів)
ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИЧНОГО ПІДХОДУ ДО ОЦІНКИ ПРЯМИХ І НЕПРЯМИХ ВИТРАТ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

150

ECONOMICS OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES

K. L. Kosyachenko, A. S. Nemchenko, I. V. Kubarieva (Kharkiv)
PROCESSING OF INTERNAL AND EXTERNAL MONITORING OF MEDICINE PRICES ON PUBLIC PROCUREMENT

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

I. M. Klishch, S. M. Drohovor, V. M. Koval (Ternopil, Kharkiv)
STUDY OF COMBINED TABLETS AND ECHINACEA ROOT EXTRACTS SUBSTANCE IN THE IMMUNITY SYSTEM

V. V. Pidhirnyi (Ternopil)
INFLUENCE OF COMBINATION OF LANSORAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN ON BILIARY FUNCTION OF THE LIVER AND ITS CORRECTION BY THIOTRIAZOLIN

A. P. Levytskyi, I. A. Selivanska, O. A. Melnyk, T. A. Hroshovi (Odessa, Ternopil)
EFFECT OF CHLOROGENIC ACID ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD SERUM OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES

S. O. Zhylyayev, S. Yu. Shtryhol (Kharkiv)
QUERCETIN MEDICINES AS CEREBROPROTECTORS IN EXPERIMENTAL SEVERE CEREBRAL TRAUMA

O. S. Razkevych (Odessa)
EXPERIMENTAL EVALUATION OF PROPERTIES REPARATIVE HYDROPHILIC OINTMENT COMPOSITION BASED ON THE MINERALS OF SEA WATER «MAREPOLIMIEL»

PHARMACOECONOMICS

V. P. Popovych, B. P. Hromovyk (Kyiv, Lviv)
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THERAPY OF CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS WITH MEDICINES «FLAMIKAR» AND «ESSENTIALE FORTE N»

O. M. Zaliska, Kh.-O. Ya. Horbachevska, V. S. Huz (Lviv, Uzhhorod)
PHARMACOECONOMIC APPROACH TO EVALUATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

M. V. Leleka, O. M. Zaliska (Ternopil, Lviv)
EPIDEMIOLOGICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF INFLUENZA AND ARVI MORBIDITY IN UKRAINE AND ABROAD

V. V. Tolubaiev (Lviv)
SUBSTANTIATION OF THE METHODOLOGICAL APPROACH TO DETERMINE DIRECT AND INDIRECT COSTS RELATED TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

О. А. Мендрік (Львів)
АНАЛІЗ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА
ВИТРАТИ НА ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ
СИСТЕМАТИЧНОГО ОГЛЯДУ

ОГЛЯДИ

Н. М. Белей (Тернопіль)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Н. О. Зарівна,
Т. А. Грошовий, С. М. Гуреева (Тернопіль, Київ)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ,
ВИРОБНИЦТВА І КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КАПСУЛ

О. А. Mendrik (Lviv)
155 ANALYSIS OF FACTORS THAT INFLUENCE ON
THE COSTS OF TREATMENT OF ONCOLOGIC
DISEASES: THE RESULTS OF SYSTEMATIC
REVIEW

REVIEWS

Н. М. Beley (Ternopil)
161 CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION
AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

М. B. Chubka, L. V. Vronska, N. O. Zarivna,
Т. A. Hroshovyi, S. M. Hureyeva (Ternopil, Kyiv)
165 THE MODERN SITUATION OF CREATION,
PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF
CAPSULES

Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

4-ТІАЗОЛІДИНОНИ З БЕНЗОТІАЗОЛЬНИМ ФРАГМЕНТОМ – ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО СИНТЕЗУ І БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

© **Б. С. Зіменковський, Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Роман, Р. Б. Лесик**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: синтез і вивчення біологічної активності неконденсованих систем із тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами є обґрунтованим та перспективним напрямком сучасної медичної хімії. Особливостям хімії 4-тіазолідонів та бензотіазолів присвячено ряд оглядів, в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів і проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Мета огляду – спроба структуризації даних про синтез і біологічну активність гетероциклічних систем із тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами у молекулах для обґрунтування поглибленого вивчення зазначеного класу гетероциклічних сполук.

Ключові слова: синтез, 4-тіазолідинони, бензотіазоли, біологічна активність.

Вступ. Пошук нових біологічно активних сполук як перспективних лікарських засобів є пріоритетним завданням сучасної фармацевтичної хімії. В останні десятиріччя підвищену увагу науковців серед гетероциклічних сполук, як об'єктів детального вивчення, викликають тіазолідини і особливо більш вузька група – функціонально заміщені 4-тіазолідони (2,4-тіазолідиндіони, 2-тіоксо-4-тіазолідони або роданіни, та 2-іміно-4-тіазолідони). Наведене зумовлено не тільки широкими можливостями для хімічної модифікації зазначених похідних, а передусім – різноплановим спектром фармакологічних активностей. Традиційними для зазначеного класу гетероциклів донедавна вважали антимікробну, фунгістатичну і противірусну активності [1–4, 6]. Проте необхідно зазначити, що впровадження інноваційних технологій у процес створення молекули лікарського засобу сприяв ґрунтовному переосмисленню проблеми 4-тіазолідонів у сучасній фармацевтичній науці, особливо у контексті механізмів реалізації фармакологічного ефекту і векторів ймовірного застосування у клінічній практиці. Одним із ключових досягнень сучасної медичної хімії за останні десятиріччя стало відкриття афінітету гіпоглікемічних тіазолідиндіонів до сімейства PPAR-рецепторів [1, 4, 7]. У медичну практику впроваджено стимулятори ендогенного інсуліну, які є похідними тіазолідиндіону (троглітазон, піоглітазон, дарглітазон тощо). Структуризація даних та поглиблене вивчення зазначених лігандів дозволило досягнути значного прогресу не тільки в терапії інсулінонезалежного діабету

[3, 5, 8–10], а й окреслити та опрацювати нові напрямки створення інноваційних протипухлинних, протизапальних і серцево-судинних засобів [1, 4]. Ідентифіковано нові ланки впливу 4-тіазолідонів як потенційних хіміотерапевтичних агентів – афінітет до сімейства Vc1-2 пептидів, інгібування фактора ракового некрозу TNF α , блокування UDP-NMurNAc/L-Ala лігази та пептиддеформілази PDF2 (антимікробні засоби) тощо. 5-Ариліден-4-тіазолідони складної структури проходять II стадію клінічних досліджень як потенційні нестероїдні протизапальні засоби і мають небезпідставну перспективу для медичного застосування, враховуючи оригінальність їх механізму дії (подвійне інгібування циклооксигенази 2- і 5-ліпооксигенази). Серед різноманітних 4-тіазолідонів ідентифіковано сполуки-лідери з протипухлинною, антитиреоїдною, тромболітичною, антимікробною, антивірусною активностями тощо [1, 4, 11].

Останнім часом зростає інтерес науковців до хімії похідних тіазолідину з різноманітними гетероциклічними фрагментами у молекулах, зокрема з бензотіазольним залишком. Бензотіазоли характеризуються антимікробною, антигрибковою, антивірусною активностями [12, 16–18]. Для зазначеного класу проводили дослідження на протипухлинну та нейропротекторну активності [13, 19], серед наведених гетероциклів ідентифіковано потенційні інгібітори β_2 -адренорецепторів [20]. Якщо у ранніх роботах тематика бензотіазолзаміщених 4-тіазолідонів, в основному, була представлена мероціаніновими барвниками з протималарійною активністю, то за

останнє десятиліття ряд наукових колективів зуміли успішно поєднати потенціал "тіазолідинового" та "бензотіазольного" "каркасів" у дизайні "лікоподібних" молекул з різноманітним профілем фармакологічної дії, що свідчить про перспективу і актуальність такого підходу.

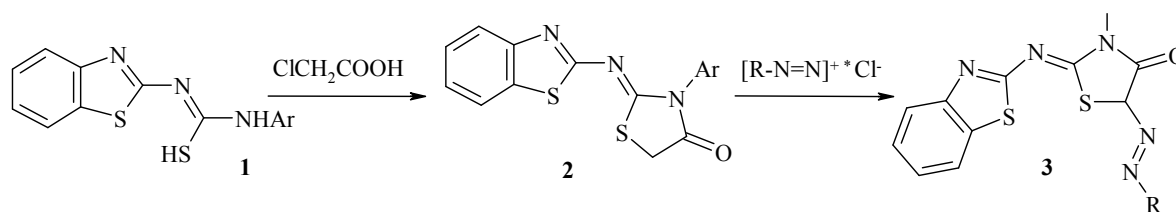
Особливостям хімії 4-тіазолідонів і бензотіазолів присвячено ряд фундаментальних оглядів [1, 2, 6, 21–23], в яких розглянуто основні підходи до синтезу похідних даних гетероциклів і проаналізовано особливості їх фармакологічної дії. Проте необхідно зазначити, що у наведених роботах бензотіазолзаміщені 4-тіазолідиони як потенційні біологічно активні сполуки висвітлені достатньо спорадично, причому, в основному, як ланки загальної концепції базових гетероциклів, що не дозволяє одержати об'єктивної картини та цілісного уявлення про тематику. Тому метою даного огляду є спроба структуризації даних про синтез і біологічну активність гетероциклічних

систем з тіазолідиновим і бензотіазольним фрагментами в молекулах для обґрунтування поглибленого вивчення зазначеного класу гетероциклічних сполук.

Результати й обговорення. Методи синтезу та напрямки хімічної модифікації 4-тіазолідионів і споріднених гетероциклів з бензотіазольним фрагментом у молекулах

Одним із зручних методів синтезу неконденсованих систем з тіазолідиновим фрагментом у молекулі є використання реакції [2+3]-циклоконденсації заміщених тіосечовин як *S,N*-бінквелефілів із монохлороцтовою кислотою як еквівалентом діелектрофільного синтому $[C_2]^{2+}$. Так, при взаємодії бензотіазолілітіосечовини **1** з монохлороцтовою кислотою отримують похідні 2-бензотіазоліліміно-4-тіазолідонів (**2**). Синтезовані сполуки є метиленактивними гетероциклами, що дозволяє одержати ряд 5-заміщених похідних **3** при взаємодії з солями діазонію [24].

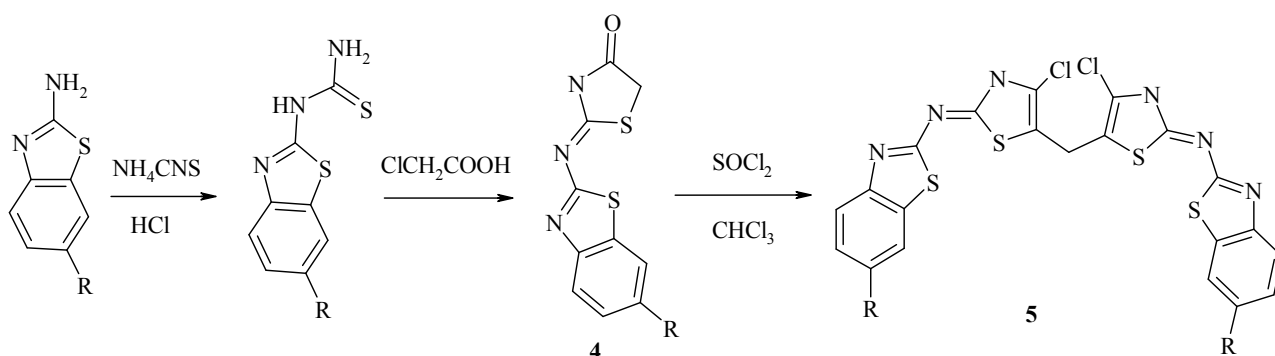
Схема 1



Продовжуючи розвиток даної тематики В. R. Chaudhari із співавт. [12] встановили, що 2-бензотіазоліліміно-4-тіазолідиони (**4**) при взає-

модії з тіонілхлоридом у середовищі хлороформу утворюють симетричні неконденсовані гетероциклічні системи **5** за схемою:

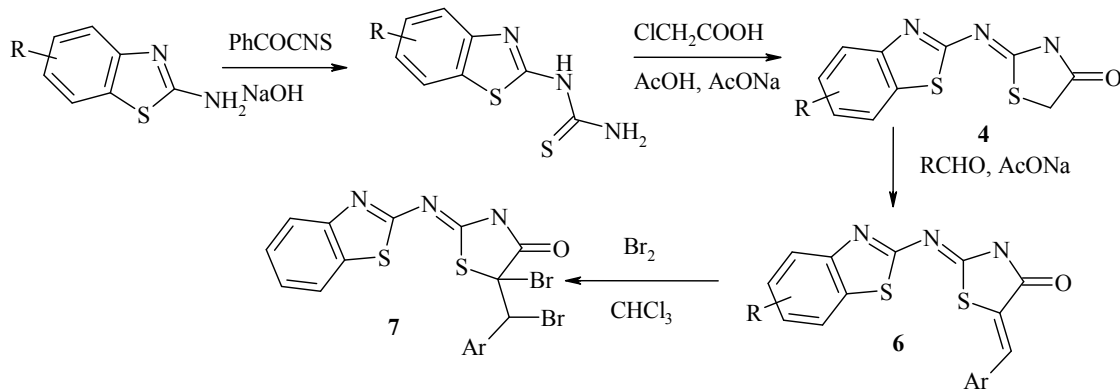
Схема 2



Р. N. Dhall із співавт. також здійснили синтез 2-бензотіазоліліміно-4-тіазолідонів (**4**) [25], які утилізовано в реакції Кньовенагеля з ароматичними альдегідами з одержанням серії 5-ариліденпохідних **6**. Автори встановили, що зазначені 5-ариліденпохідні при взаємодії з бромом у середовищі хлороформу утворюють відповідні дибромпохідні **7** за подвійним зв'язком ариліденового фрагмента.

Шляхом використання 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-ону в реакції амінолізу з 2-аміно-6-метилбензотіазолу здійснено синтез 2-(6-метилбензотіазол-2-іліміно)-4-тіазолідону (схема 4). Для сполуки **8** запропоновано альтернативний метод синтезу. Встановлено, що взаємодія хлорацетамідів із тіоціанатами не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить із спонтанною гетероциклізацією з утворенням 4-тіазолідонового

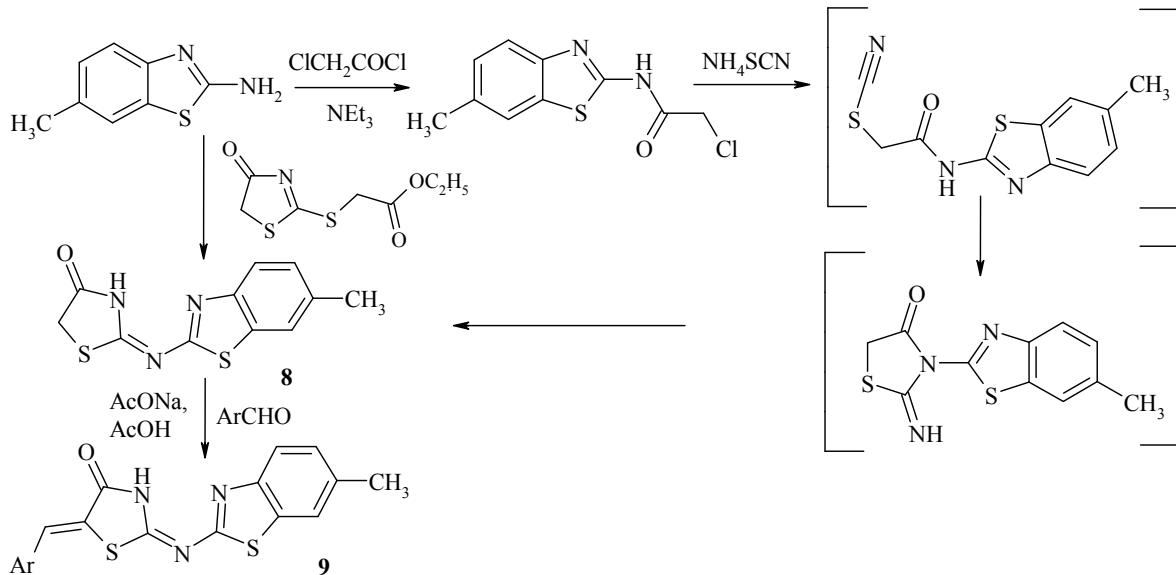
Схема 3



циклу з наступною рециклізацією, яка супроводжується міграцією замісників в положеннях 2 і 3 [26, 27]. Аналогічну картину спостерігали при взаємодії тиоціанату амонію з *N*-(6-метилбензотіазол-2-

іл)-2-хлорацетамідом у середовищі ацетону, що дозволило одержати з вищим виходом (82%) цільову сполуку **8** [30]. На основі **8** одержано 5-ариліденпохідні **9** за реакцією Кньовенагеля.

Схема 4

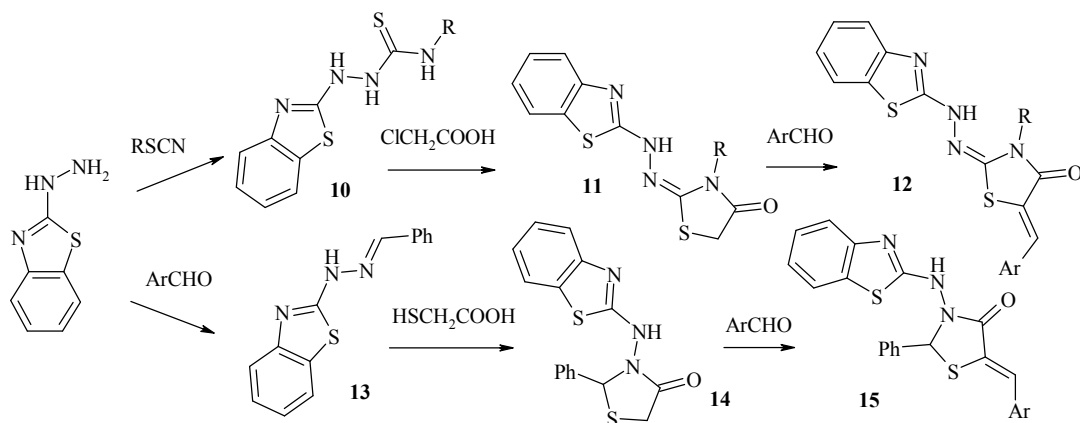


В. К. Garnaik із співавт. для молекулярного дизайну нових 4-тіазолідинонів із бензотіазольним фрагментом у молекулах як вихідний реагент також обрали 2-гідразинобензотіазол. Так, взаємодією 2-гідразинобензотіазолу з тиоціанатом калію і фенілізотиоціанатом автори одержали відповідні тіосемікарбазиди **10**, які утилізовано у класичній реакції [2+3]-циклоконденсації з монохлороцтовою кислотою з утворенням 2-(бензотіазоліл-2)-гідразоноіл-4-тіазолідонів (**11**). Крім того, 2-гідразинобензотіазол легко утворює гідразон **13** з бензальдегідом, який при взаємодії з меркаптооцтовою кислотою зазнає гетероциклізації до 3-(бензотіазоліл-2')-аміно-2-феніл-4-тіазолідону (**14**). Синтезовані похідні тіазолідонів **11**, **14** є метиленактивними гетероциклами, тому успішно апробовані в реакціях з ароматичними аль-

дегідами в середовищі оцтової кислоти з утворенням відповідних 5-ариліденпохідних (**12**, **15**). Необхідно також зазначити, що реакційна здатність 3-(бензотіазоліл-2)-аміно-2-феніл-4-тіазолідону в конденсації Кньовенагеля у середовищі оцтової кислоти в присутності слабкої основи, на нашу думку, викликає певний сумнів і є дискусійним твердженням авторів. Відомо, що 2-арил-4-тіазолідони в таких умовах не реагують і чи не єдиним вирішенням зазначеної проблеми є використання алкогалів лужних металів як каталізаторів у середовищі спирту або мікрохвильового опромінення [28].

М. М. Kandeel [14] у своїй роботі наводить класичний підхід до синтезу 5-заміщених похідних роданіну з використанням реакційної здатності метиленової групи в положенні 5 тіазолідино-

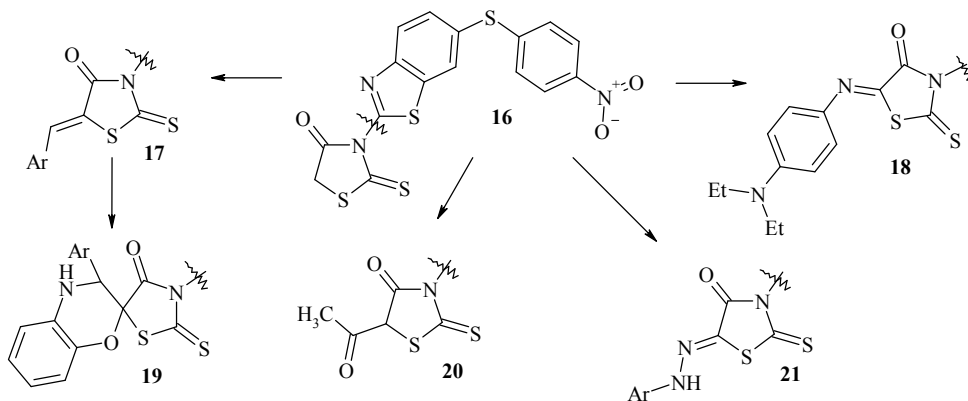
Схема 5



вого циклу (схема 6). Гетерилзаміщене похідне роданіну **16**, одержане дитіокарбамінатним методом на основі 2-аміно-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу, автор вводив у реакції з ароматичними альдегідами з утворенням 5-ариліденопохідних (**17**). Бромовання останніх в хлороформі одержано дибромпохідні, які конденсовано з

о-амінофенолом з утворенням сполуки **19**. Взаємодія вихідної сполуки з 4-діетиламініонітрозобензолом у спирті призводить до утворення 5-арилімінопохідного **18**, а нагрівання з ацетилхлоридом в бензолі – до 5-ацетил-3-R-роданіну (**20**). Автор також одержав ряд продуктів конденсації **21** з солями діазонію:

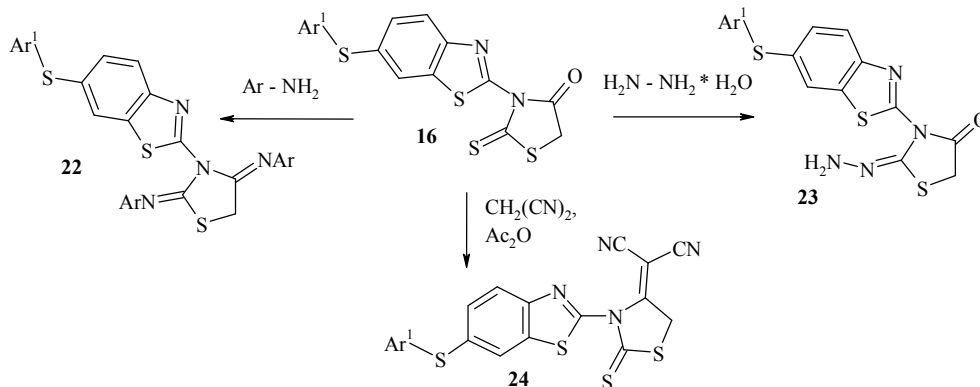
Схема 6



У подальшій роботі [29], продовжуючи вивчення неконденсованих гетеросистем з бензотіазольним та тіазолідиновим фрагментами, автор здійснив конденсацію 2-(2-тіоксо-4-оксо-тіазолідин-3-іл)-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу (**16**) з двома еквівалентами ароматичних амінів

з утворенням відповідних 2-(2,4-діарилімінотіазолідин-3-іл)-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолів (**22**); при взаємодії **16** з гідрозингідратом одержано гідрозон **23**, а з малонітрилом у киплячому оцтовому ангідриді – відповідний динітрил **24**:

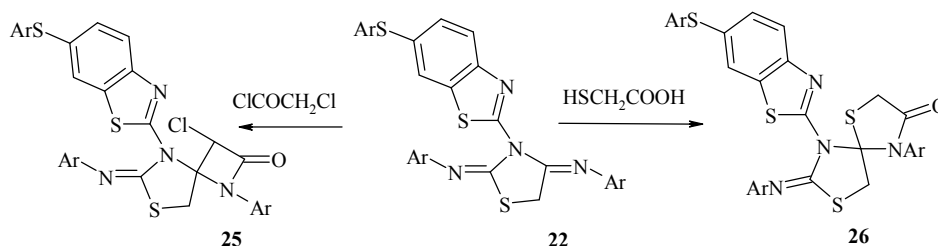
Схема 7



2,4-Діарилімінотіазолідин-3-ілбензотіазоли (**22**) піддавали реакціям гетероциклізації з хлорацетилхлоридом у діоксані і з тiogліколевою кислотою в сухому бензолі, що призвело до утворення відповідних спіросполук: 2-[спіро(азе-

тидин-4',4-тіазолідин)-1'-арил-3'-хлоро-2'-оксо-2-ариліміно-3-іл]-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу (**25**) та 2-[спіро(тіазолідин-2',4-тіазолідин)-3'-арил-4'-оксо-2-ариліміно-3-іл]-6-(4-нітрофенілтіо)бензотіазолу (**26**) згідно зі схемою 8.

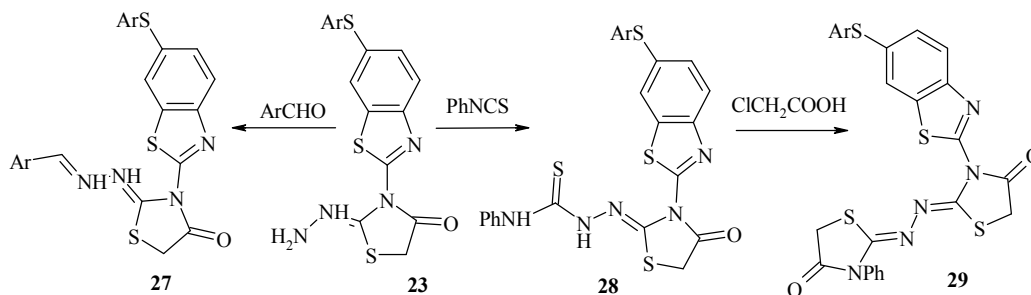
Схема 8



Попередньо одержаний гідразон **23** легко вступає у конденсацію з ароматичними альдегідами з утворенням продукту **27**, а з фенілізотіоціанатом утворює відповідний фенілтіосемікарбазон **28** як проміжний реагент для дизайну

поліциклічних неконденсованих похідних біс-4-тіазолідону з бензотіазольним фрагментом у молекулі **29** в реакції [2+3]-циклоконденсації з монохлороцтовою кислотою [29].

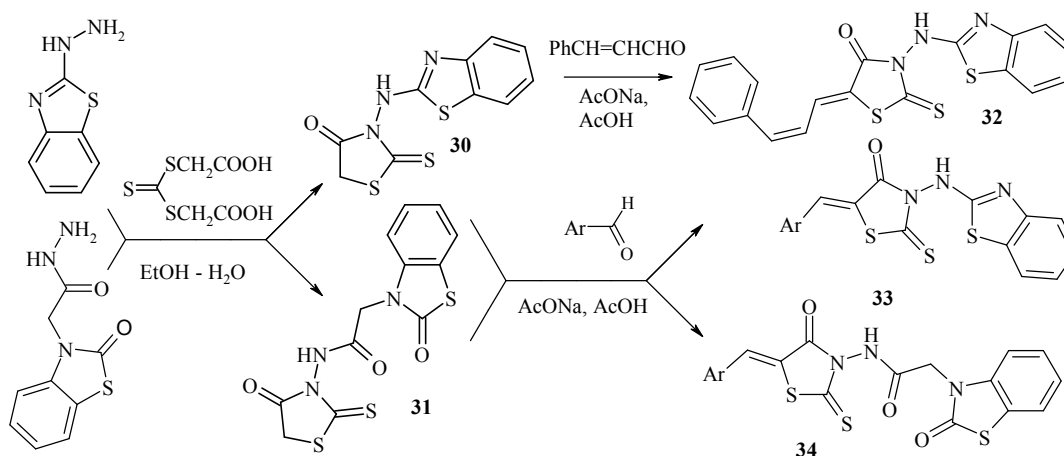
Схема 9



Синтез структурно близьких 3-бензотіазолзаміщених 2-тіоксо-4-тіазолідонів (роданінів) здійснено методом Гольмберга, що базується на використанні тіокарбоніл-біс-тіогліколевої кислоти і включає реакції амінолізу та [2+3]-циклоконденсації [30, 31]. На основі 2-гідразинобен-

зотіазолу та гідразиду 2-оксобензотіазол-3-оцтової кислоти одержано 3-(бензотіазол-2-іламіно) роданін **30** та 2-(2-оксобензотіазол-3-іл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин)ацетамід **31**, які утилізовано в реакції Кньовенагеля з утворенням 5-іліденопохідних **33-34** (схема 10).

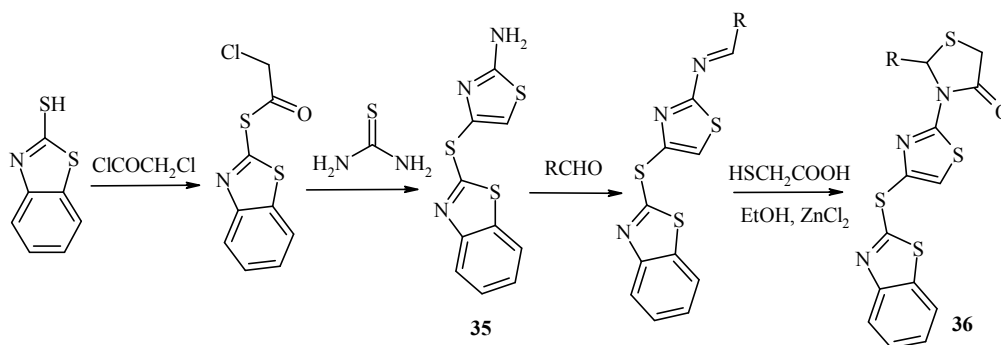
Схема 10



Т. Sing із співавт. [18] здійснили синтез трициклічних неконденсованих гетероциклічних ансамблів із тіазолідиновим, бензотіазольним і

4-тіазолідоновим фрагментами (**36**) через стадію одержання 2-аміно-1,3-тіазол-4-ілтіобензотіазолу (**35**):

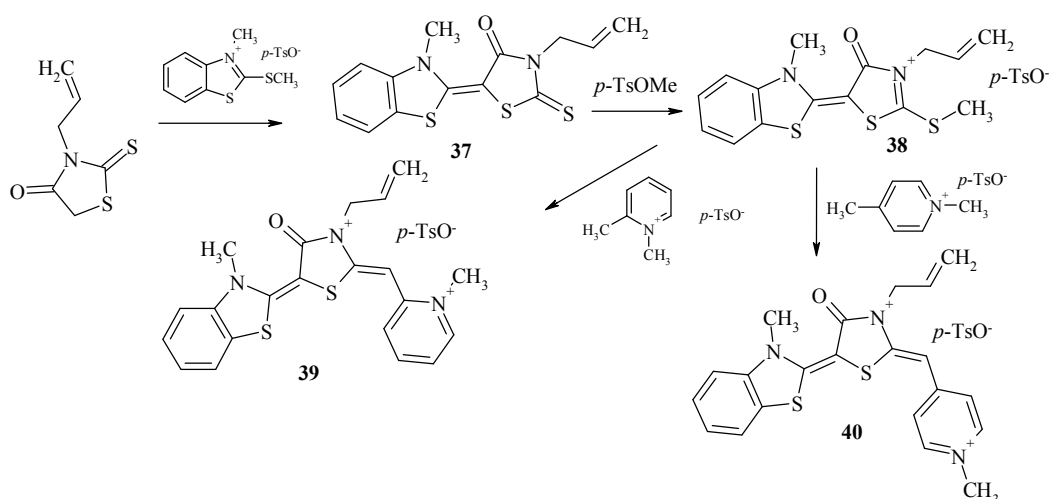
Схема 11



Одним з підходів до синтезу 5-гетерилзаміщених роданінів є одержання мероціанових барвників, які є перспективними об'єктами для досліджень у галузі сучасної медичної хімії як потенційні протималярійні лікарські засоби (схема 12). Синтез зазначених сполук можна проілюструвати наступним прикладом. Нейтральний мероціанін **37** одержують конденсацією 3-алілроданіну та тiazолієвої солі, яка є продуктом

реакції 2-метилтіобензотіазолу і метил *p*-толуолсульфонату, в присутності тріетиламіну при 0 °С. *S*-Метилування мероціаніну **37** метил-*p*-толуолсульфонатом проходить з високим виходом при температурі 120 °С. Одержаний продукт алкілювання **38** використовують для синтезу родаціанінів взаємодією з толуолсульфонатами 1,2- (**39**) та 1,4-диметилпіридинію (**40**) в присутності тріетиламіну [32].

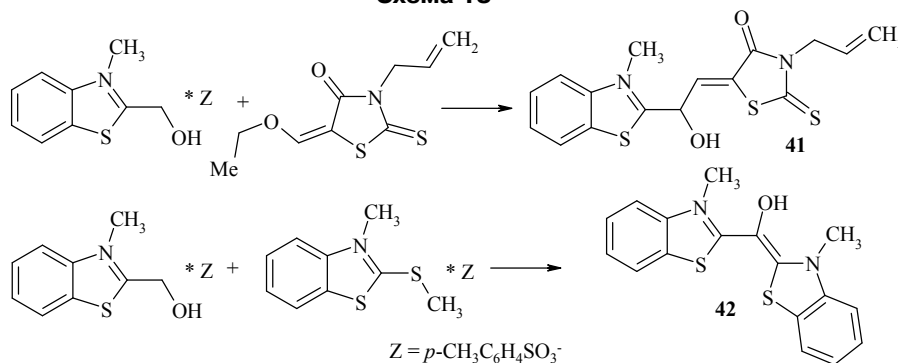
Схема 12



При взаємодії толуолсульфонату 2-гідроксиметил-3-метилбензотіазолу з 3-аліл-5-етоксиметил-2-тіазолідин-4-оном у присутності тріетиламіну в етанолі одержано неконденсовану ге-

тероциклічну сполуку **41**, тоді як при взаємодії вихідної сполуки з 3-метил-2-метилтіобензотіазол-толуолсульфонатом утворюється несиметричний біс-бензотіазол **42** [33].

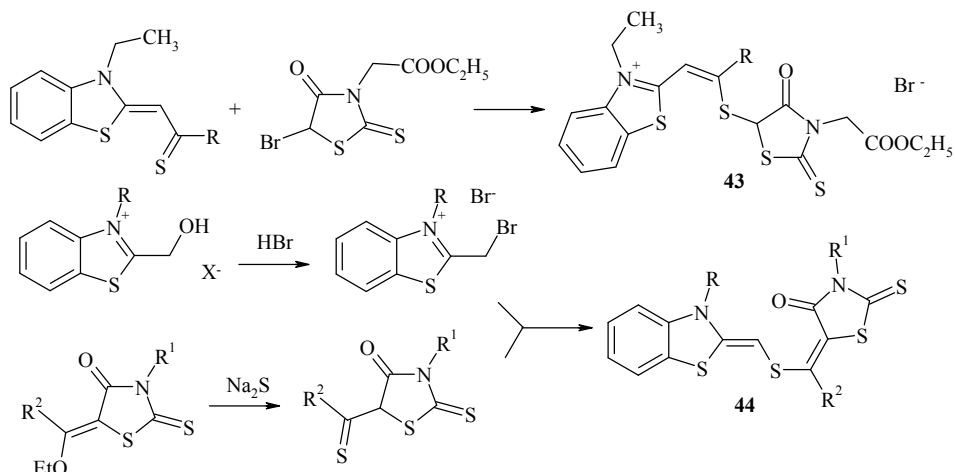
Схема 13



У ранніх роботах, присвячених пошуку нових неконденсованих систем із бензотіазольним та 4-тіазолідоновим фрагментами як мероціанових барвників, Е. В. Knott і Р. А. Jeffreys здійснили конденсацію 3-етил-2-тіоформілметилбензо-

тіазоліну з 3-заміщеним 5-бромроданіном з утворенням сполуки **43**. При взаємодії 2-бромметилбензотіазолу з тіазолідонвмісними тіокетонами автори одержали структурно близькі до **43** біциклічні гетеросистеми **44** [34].

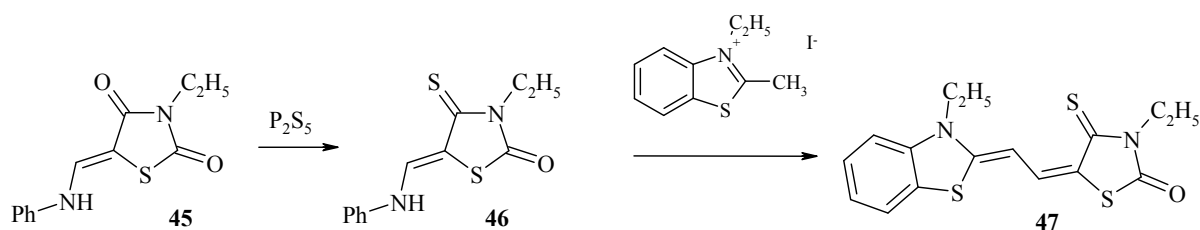
Схема 14



Вивченню диметинмероціанінів присвячена робота С. Ф. Хейфеца та Н. Н. Свешнікова, в якій автори описують синтез нових неконденсованих систем на основі 3-етил-5-анілінометилтіазолідиндіону-2,4 (**45**). Зазначений реагент легко тіо-

нується з пентасульфідом фосфору в піридині при 100 °С з утворенням **46**. При наступній конденсації **46** з йодоетилом 2-метилбензотіазолу утворюється 3-етил-5-(3'-етилбензотіазолініліден-2'-етиліден)тіазолідинтіон-4-он-2 (**47**) [35].

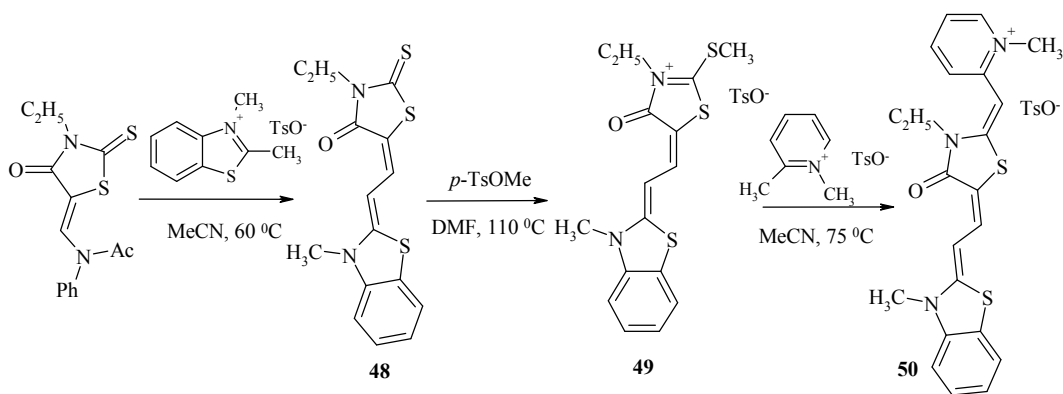
Схема 15



Пошук нових потенційних біологічних агентів на основі мероціанінів є актуальним і на сьогодні. Так, японські вчені [36], ґрунтуючись на раніше описаних методиках синтезу, одержали групу біциклічних систем з роданіновим фраг-

ментом та здійснили їх хімічну модифікацію для пошуку антималярійних засобів. На основі мероціаніну **48** шляхом взаємодії з метил-*p*-толуенсульфонатом отримали **49**, який реагує з піколіновою сіллю з утворенням **50** за схемою 16.

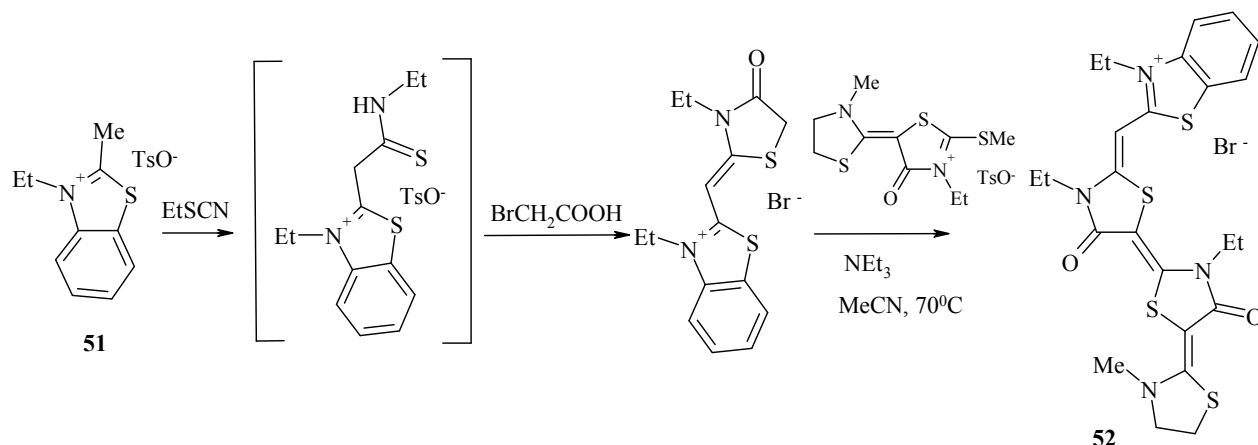
Схема 16



Автори також здійснили синтез тетрациклічних неконденсованих систем з бензотіазольним фрагментом, використовуючи як вихідну сполуку сіль бензотіазолу **51**, яку піддавали поста-

дійному перетворенню з етилізотіоціанатом та бромцтовою кислотою. При наступній конденсації двох біциклічних гетеросистем одержано кінцеву поліциклічну систему **52**.

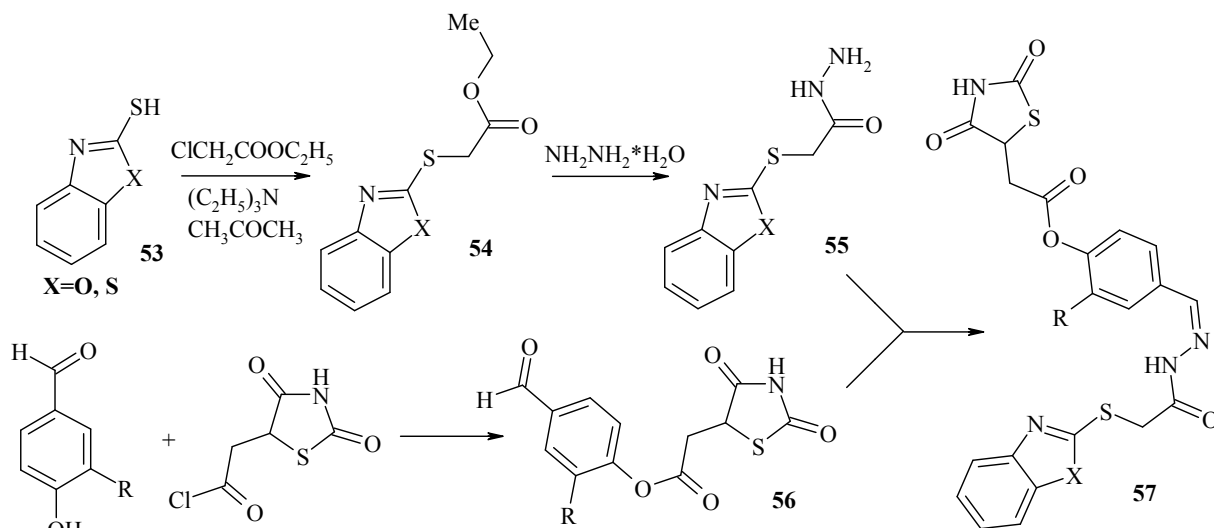
Схема 17



Ще одним напрямком синтезу похідних 4-тіазолідонів з бензотіазольним фрагментом у молекулах є одержання 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідрозонів бензотіазол-2-тіоацетатних кислот, структура яких відповідає вимогам до потенційних лігандів PPAR γ -рецепторів. Вихідними речовинами були 2-меркаптобензотіазол (каптакс) і 2-меркаптобензоксазол (**53**), алкілюванням яких етилхлорацетатом одержано етилові естри бензотіазол-2-тіооцтових кислот (**54**) як проміжні сполуки для синтезу у реакції гідразинолізу гідразидів **55**. Іншим структурним фрагментом для моделю-

вання потенційних агоністів PPAR γ -рецепторів автори обрали 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)-бензальдегіди (**56**), одержані взаємодією хлорангідриду 2,4-тіазолідиндіон-5-оцтової кислоти з *p*-оксибензальдегідом, ваніліном та 3-етокси-4-оксисбензальдегідом в умовах модифікованої реакції Шоттена-Баумана. При взаємодії наведених вище гідразидів бензотіазол-2-тіооцтових кислот та оксизаміщених бензальдегідів одержано ряд нових неконденсованих гетероциклічних систем з тіазолідинним і бензотіазольними фрагментами **57** згідно зі схемою [37].

Схема 18



Фармакологічний потенціал похідних тіазолідинів із бензотіазольним фрагментом у молекулах

Поєднання тіазолідинового циклу з бензотіазольним фрагментом в одній молекулі є достатньо перспективним напрямком пошуку нових

біологічно активних сполук, оскільки різні як тіазолідини, так і бензотіазоли характеризуються значним потенціалом у фармакологічному плані і належать до так званих "привілейованих структур" (з англійської "privileged scaffolds") в су-

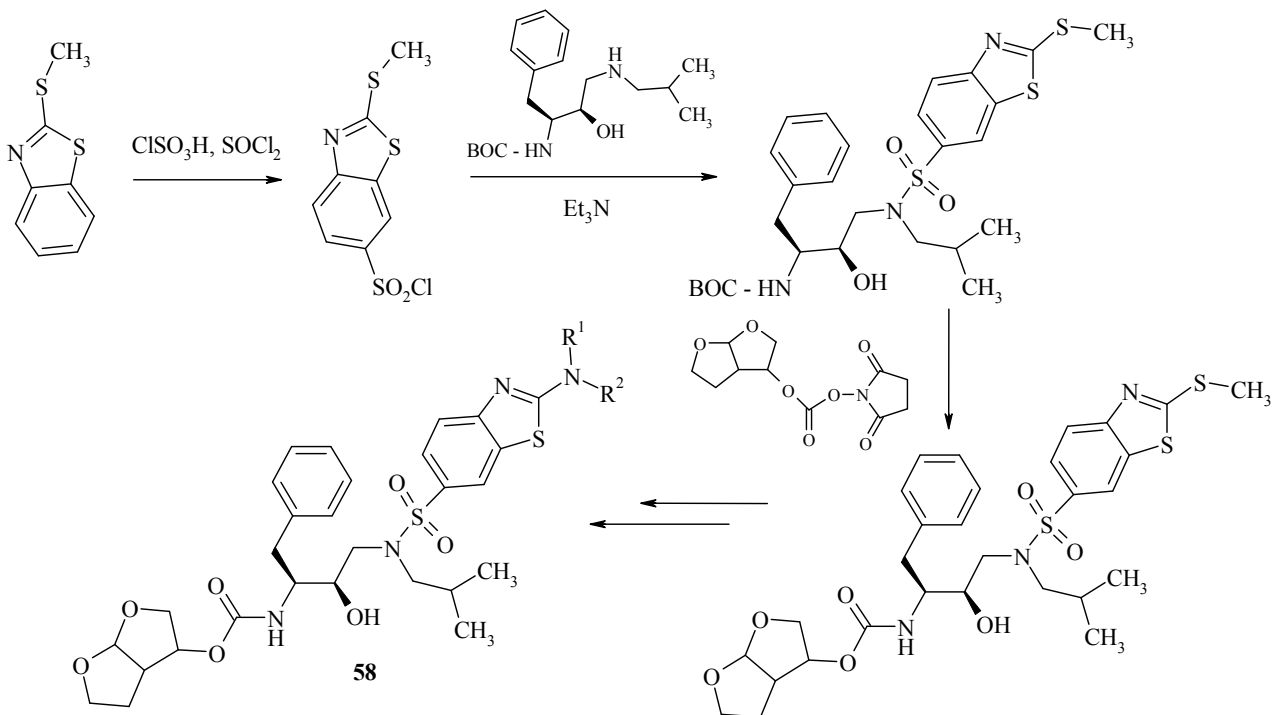
часній медичній хімії. Для зазначених гетеросистем ідентифіковано антимікробну, протигрибкову [12, 17, 18], протималярійну [16, 36] і протипухлинну активності [19] тощо.

Поєднання 4-тіазолідонового і тіазольного, бензотіазольного чи ряду інших гетероциклічних фрагментів є популярним методом пошуку нових антимікробних агентів [18, 26, 38, 39]. Крім того, значну увагу науковців приділяють пошуку серед похідних тіазолідонів із бензотіазольним фрагментом потенційних біологічно активних сполук із противірусною активністю. Так, в ряді робіт, опублікованих останнім часом, представлено результати активності зазначених похідних до вірусу СНІДу, що пов'язують з можливістю інгібування HIV-1 інтегрази [40]. Слід відмітити, що для наведених сполук вплив на прояв ак-

тивності мала будова гетероциклічних фрагментів у положенні 3 тіазолідонового циклу. Серед активних сполук ($IC_{50} < 100 \mu M$) ідентифіковано *N*-бензотіазол-2-іл-4-(4-оксо-5-тіофенметиліден-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-бутирамід, для якого значення IC_{50} становило $98 \mu M$.

Ще одним напрямком дизайну нових молекул з активністю проти ВІЛ-інфекції розглядають можливість інгібування HIV-1 протеази [41]. Так, запропоновано синтез і вивчення ряду нових похідних бензотіазолілсульфонамідів **58** як потенційних інгібіторів HIV-1 протеази полірезистентних штамів вірусу СНІДу. Серед синтезованих сполук виділено високоактивні речовини (rEC_{50} становить 7,5-8), які рекомендовані для подальших поглиблених доклінічних досліджень.

Схема 19



Одним із найважливіших і найуспішніших останнім часом напрямків біологічного скринінгу похідних тіазолідонів є пошук інноваційних протипухлинних агентів [1]. Антинеопластичні властивості тіазолідонів і споріднених гетероциклів, а також перспективу їхнього впровадження в онкологічну практику, пов'язують з афінитетом до серії протипухлинних біомішеней, серед яких ензим JSP-1 [42], фактор ракового некрозу $TNF\alpha$ [43], біокомплекс $V\alpha 1-X_L-VH3$ [44] тощо. Ряд похідних 4-тіазолідону є запатентованими протипухлинними агентами [45-47]. Sh. Kurakata зі співавт. [48] здійснили синтез ряду неконденсованих гетероциклічних сполук з 2,4-діоксоті-

азолідоновим та бензімідазольним фрагментами, що проявляють протипухлинну дію на клітині раку шлунка, товстого кишківника та легень людини.

В останні роки зростає інтерес науковців до гетероциклічних похідних з бензотіазольним фрагментом як потенційних протипухлинних засобів. Серед зазначеного класу гетероциклів ідентифіковано сполуку MKT 077, яка є зареєстрованим протипухлинним агентом [49]. Дослідження інших гетерилзаміщених бензотіазолів підтверджують перспективу пошуку інноваційних протипухлинних засобів серед даного класу сполук [13, 19, 50].

15. Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidonones / P. Vicini, A. Geronikali, K. Anastasia [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry* – 2006. – Vol. 14. – P. 3859–3864.
16. Synthesis and antimalarial efficacy of aza-fused rhodacyanines in vitro and in the P. berghei mouse model / K. Takasu, K. Pudhom, M. Kaiser [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49. – P. 4795–4798.
17. Synthesis of some new benzothiazole derivatives as potential antimicrobial and antiparasitic agents / A. Mahran, S.M.F. El-Nassry, S.R. Allam [et al.] // *Pharmazie*. – 2003. – Vol. 58. – P. 527–530.
18. Synthesis of new thiazolythiazolidinylbenzothiazoles and thiazolyazetidinybenzothiazoles as potential insecticidal, antifungal, and antibacterial agents / T. Singh, V.K. Srivastava, K.K. Saxena [et al.] // *Archiv der Pharmazie – Chemistry in Life Sciences*. – 2006. – Vol. 339. – P. 466–472.
19. Synthesis and biological evaluation of benzothiazole derivatives as potent antitumor agents / M. Yoshida, I. Hayakawa, N. Hayashy [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15. – P. 3328–3332.
20. Pat. WO 2006/056471 A1, GB C07D 277/68; A61K 31/428; A61P 11/00. 5-Hydroxy-benzothiazole derivatives having beta-2-adrenoreceptor agonist activity / Fairhurst R. A.; applicant Novartis Pharma GmbH. – № PCT/EP2005/012686; international filing date 28.11.2005; international publication date 1.06.2006.
21. Brown C. F. 4-Thiazolidones / C. F. Brown // *Chemical Review*. – 1961. – Vol. 61. – P. 463–521.
22. Синтез, реакционная способность и биологическая активность производных 2-аминобензотиазола / О. Ф. Кочинова, И. В. Зубкова, В. П. Черних [и др.]. – Харьков: Издательство НФАУ, 2000. – 158 с.
23. Bondock S. Recent trends in the chemistry of 2-aminobenzothiazoles / S. Bondock, W. Fadaly, M. A. Metwally // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2009. – Vol. 30. – P. 74–107.
24. Synthesis of some 3-aryl-2-(substituted)-benzothiazol-2-ylimino-4-thiazolidones / P. Ram, K. S. L. Srivastava, R. Lakhan [et al.] // *Indian Journal of Applied Chemistry*. – 1969. – Vol. 32, № 5. – P. 279–283.
25. Dhal P.N. Studies in the synthesis of thiazolidinones. Part-II. 5-Benzal derivatives of 2-(substituted benzothiazole-2'-yl-imino)-4-thiazolidinones and their brominated products / P. N. Dhal, T. E. Achary, A. Nayak // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 1974. – Vol. LI. – P. 931–933.
26. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure–activity relationship / P. Vicini, A. Geronikaki, M. Incerti [et al.] // *Bioorg. Med. Chem*. – 2008. – Vol. 16. – P. 3714–3724.
27. 2-Thiazolylimino/heteroarylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones as new agents with SHP-2 inhibitory action / A. Geronikaki, P. Eleftheriou, P. Vicini [et al.] // *J. Med. Chem*. – 2008. – Vol. 51. – P. 5221–5228.
28. Studies on thiazolidinones. Part.-XIX. Synthesis of thiazolidinones and their derivatives from 2-hydrazinobenzothiazole / B. K. Garnaik, N. Mishra, M. Sen [et al.] // *Journal of the Indian Chemical Society*. – 1990. – Vol. 67. – P. 407–408.
29. Kandeel M.M. Some reactions on 2-(2-thioxo-4-oxo-thiazolidin-3-yl)-6-(4-nitrophenylthio)benzothiazole / M. M. Kandeel // *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. – 2000. – Vol. 156. – P. 225–238.
30. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – P. 5012–5021.
31. Мосула Л. М. Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину з бензтіазольним фрагментом у молекулах: автореф. дис. ... фармац. наук: спец. 15.00.02. / Л. М. Мосула. – Львів, 2010. – 20 с.
32. Rhodacyanine Dyes as antimalarials. 1. Preliminary evaluation of their activity and toxicity / K. Takasu, H. Inoue, H.-S. Kim [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 45, № 5. – P. 995–998.
33. Jeffreys R. A. Some dyes derived from 2-Hydroxymethylbenzothiazole. / R. A. Jeffreys // *Journal of Chemical Society*. – 1954. – P. 503–505.
34. Knott E. B. Compounds containing sulphur chromophores. Part II. Attempts to prepare sulphide analogues of merocyanines / E. B. Knott, R. A. Jeffreys // *Journal of Chemical Society*. – 1955. – P. 927–933.
35. Хейфец С. Ф. О некоторых мероциановых красителях, производных 3-этилтиазолидинтион-4-она-2 / С. Ф. Хейфец, Н. Н. Свешников // *Химия гетероциклических соединений*. – 1968. – № 2. – С. 236–239.
36. Synthesis of three classes of rhodacyanine dyes and evaluation of their in vitro and in vivo antimalarial activity / K. Pudhom, K. Kassai, H. Terauchi [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14. – P. 8550–8563.
37. Синтез та вивчення протиракової активності 4-(2,4-тіазолідиндіон-5-ацетокси)бензиліденгідразонів бензозол-2-тіоацетатних кислот / Д. Я. Гаврилюк, Р. Б. Лесик, Б. С. Зіменковський [та ін.] // *Фармацевтичний журнал*. – 2006. – № 2. – С. 53–58.
38. Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole derivatives and their antimicrobial activity and toxicity / G. Turan-Zitouni, S. Demirayak, A. Ozdemir [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – Vol. 39. – P. 267–272.
39. Sharma R. Synthesis of various izoniazidothiazolidinones and their imidoxy derivatives of potential biological interest / R. Sharma, D. P. Nagda, G. L. Talesara // *ARKIVOC*. – 2006.(i) – P. 1–12. (ISSN 1424-6376).
40. b-Diketo acid pharmacophore hypothesis. 1. Discovery of a novel class of HIV-1 integrase inhibitors / R. Dayam, T. Sanchez, O. Clement [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 48, № 1. – P. 111–120.
41. Design of HIV-1 protease inhibitors active on multidrug-resistant virus / D. L. N. G. Surleraux, H. A. de Kock, W. G. Verschuere [et al.] // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Vol. 48, № 6. – P. 1965–1973.
42. Cutshall N. S. Rhodanine derivatives as inhibitors of JSP-1 / N. S. Cutshall, C. O'Day, M. Prerzhdo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – Vol. 15, № 14. – P. 3374–3379.
43. Photochemically enhanced binding of small molecules

to the tumor necrosis factor receptor – 1 inhibits the binding of TNF- α / P. H. Capter, P. A. Scherle, J. A. Muchelbauer [et al.] // The Proceedings of the National Academy of Sciences (US). – 2001. – Vol. 98. – P. 11879–11884.

44. Identification of small-molecule inhibitors of interaction between the BH3 domain and Bcl-xl / A. Degterev, A. Lugovskoy, M. Cardone [et al.] // Nature Cell Biology. – 2001. – № 3. – P. 173–182.

45. Pat. WO 03/094916 A1, A61K 31/426, 31/427, A61P 35/00, 29/00. Methods of using thiazolidine derivatives to treat cancer or inflammation / Zhang Z.; Daynard T.S.; Kalmar G.B.; applicant Kinetek Pharmaceuticals, INC. – № PCT/CA03/00682; international filling date 08.05.2003; international publication date 20.11.2003.

46. Пат. 35653 Україна, МПК (2006), CO7D 233/00. 2-(4-Ариліден-2,5-діоксоімідазолідин-1-іл)-N-арилацетаміди, що володіють протилейкемічною активністю / Камінський Д. В., Лесик Р. Б., Зіменковський Б. С. [та ін.]; заявник і власник патенту ЛМНУ імені Данила Галицького. – № у 200806322; заявл. 13.05.08; опубл. 25.09.08, Бюл. №18.

47. Пат. 15951 Україна, МПК (2006), CO7D 2777/00. 5-Феніл-6,6а-дигідро-2H-піразоло[1,5-с]бензо[е]-1,3-оксазино-2-спіро-5'-2'-хлорфенілметиліден)-4'-тіазолідин-2'-он, що виявляє протипухлинну активність / Гаврилюк Д. Я., Лесик Р. Б.; заявник і власник патенту ЛМНУ імені Данила Галицького. – № у 2006 01341; заявл. 10.02.06; опубл. 17.02.06, Бюл. № 7.

48. Pat. EP 1197211 A1, A61K 31/427, A61P 35/00. Preventive and therapeutic agents for cancer. / Kurakata Sh., Fujiwara K., Fujita T.; applicant Sankyo Company, Limited Tokyo. – № 00946418; international filling date 19.07.2000; international publication date 17.04.2002, Bull. 2002/16.

49. Structure – activity of novel rhodacyanine dyes as antitumor agents / M. Kawakami, K. Koya, T. Ukai [et al.] / Journal of Medicinal Chemistry. – 2002. – Vol. 37. – P. 197–206.

50. Synthesis and anti-cancer activity of benzothiazole containing phthalimide on human carcinoma cell lines / S. H. L. Kok, R. Gambari, C. H. Chui [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 16. – С. 3626–3631.

4-ТІАЗОЛІДИНОНЫ С БЕНЗОТІАЗОЛЬНЫМ ФРАГМЕНТОМ – ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Б. С. Зіменковський, Д. Я. Гаврилюк, Л. М. Мосула¹, О. М. Роман, Р. Б. Лесик

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: синтез и изучение биологической активности неконденсированных систем с тиазолидиновым и бензотиазольным фрагментами является обоснованным и перспективным направлением современной медицинской химии. Особенности химии 4-тиазолидинонов и бензотиазолов описаны в ряде обзоров, в которых рассмотрены основные подходы к синтезу производных данных гетероциклов и проанализированы особенности их фармакологического действия. Целью данного обзора является попытка структурирования данных о синтезе и биологической активности гетероциклических систем с тиазолидиновым и бензотиазольным фрагментами в молекулах для обоснования углубленного изучения указанного класса гетероциклических соединений.

Ключевые слова: синтез, 4-тиазолидиноны, бензотиазолы, биологическая активность.

4-THIAZOLIDINONE WITH BENZOTHIAZOLE FRAGMENT – THE MAIN APPROACHES TO THE SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

B. S. Zimenkovskiy, D. Ya. Havrylyuk, L. M. Mosula¹, O. M. Roman, R. B. Lesyk

Lviv National Medical University by Danylo Halyskyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the synthesis and evaluation of the biological activity of non-condensed systems with thiazolidine and benzothiazole fragments are reasonable and promising direction in modern medicinal chemistry. The features of chemistry of 4-thiazolidinones and benzothiazoles were described in a number of reviews in which the main approaches to the synthesis of mentioned heterocycles and their pharmacological action were analyzed. The purpose of this review is an attempt to systematization of the data about the synthesis and biological activity of heterocyclic systems with thiazolidine and benzothiazole fragments in the molecules for justification of the in-depth study of this class of heterocyclic compounds.

Key words: synthesis, 4-thiazolidinones, benzothiazoles, biological activity.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. І. А. Мазуром

УДК 615.012.1:547.789.1

СИНТЕЗ НОВИХ АРИЛІДЕНПОХІДНИХ 5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНІЛАЗО-ТІАЗОЛО[4,5-В]ПІРИДИН-3-ІЛ ГІДРАЗИДУ ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

©Т. І. Чабан, В. В. Огурцов, Й. Д. Комариця, І. Г. Чабан

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: структурна модифікація раніше одержаного нами 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону за положенням 3 базового гетероциклу на основі реакції алкілювання її етиловим естером монохлорацетатної кислоти з наступним гідразінолізом одержаного продукту, призвела до отримання неописаного в літературі 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-гідразиду оцтової кислоти. Його утилізовано в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових ариліденпохідних 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл-гідразиду оцтової кислоти.

Ключові слова: конденсація, тіазоло[4,5-*b*]піридини, 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл гідразид оцтова кислота, похідні.

Вступ. Анелювання нових гетероциклічних фрагментів як поширений прийом у фармацевтичній хімії є перспективним та недостатньо вивченим напрямком пошуку біологічно активних сполук серед похідних 4-тіазолідонів. Зазначені сполуки належать до групи «привілейованих гетероциклів» у сучасній медичній та фармацевтичній хімії, що зумовлено широким спектром біологічної активності їх похідних [1–4].

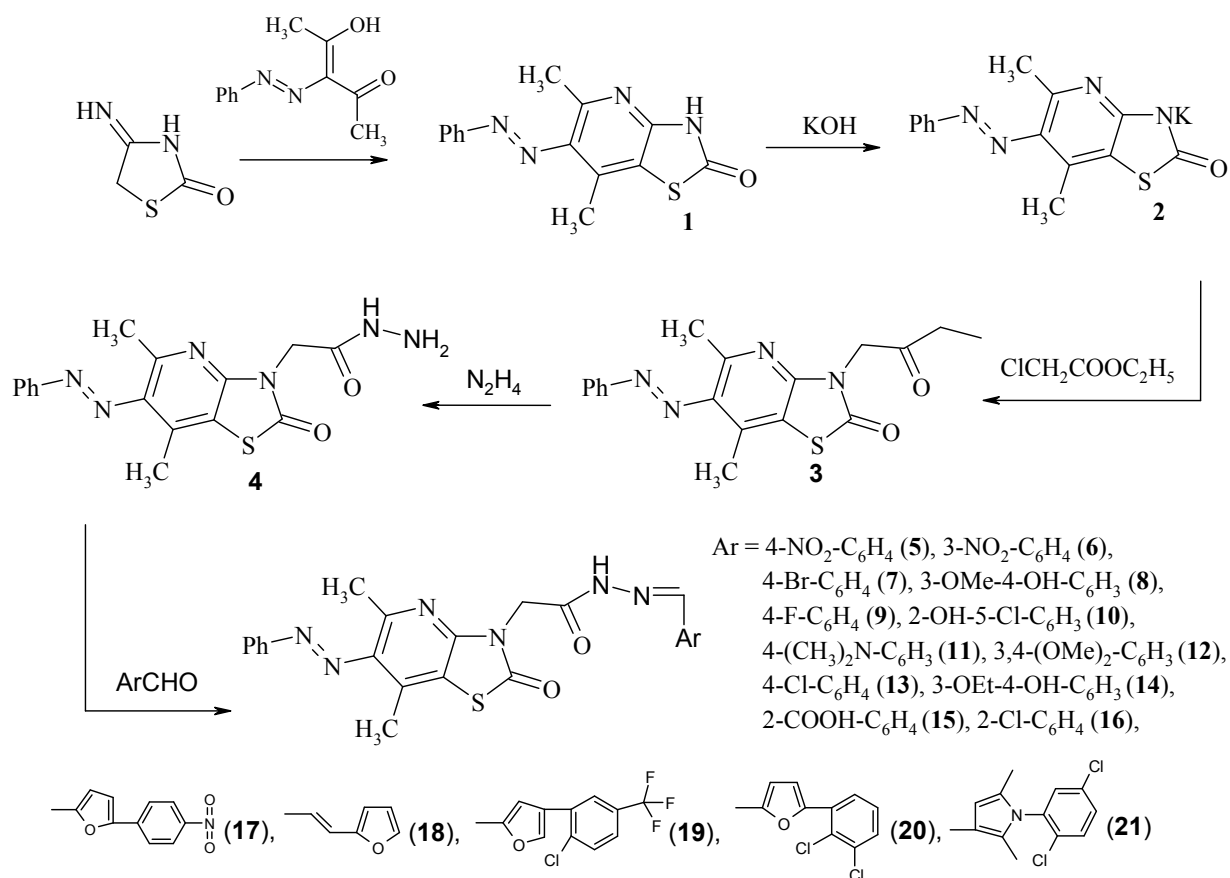
Тіазоло[4,5-*b*]піридини є одним з найменш доступних і, в свою чергу, маловивчених представників цього класу органічних сполук. Інформації про їхню біологічну активність також недостатньо. Серед цього типу сполук виявлено речовини, що мають антиексудативну [5–7] та фунгіцидну [8] активності і є агоністами H_3 -гістамінових рецепторів [9], антагоністами метаботропних глутаматних рецепторів 5 (mGluR5) [10], речовинами з високою інгібуючою активністю щодо рецепторів епідермального фактора росту [11] та низки інших ферментів [12, 13]. Тому синтез нових сполук, виявлення серед них речовин з високою біологічною активністю і низькою токсичністю, а також вивчення взаємозв'язку «структура активність» серед тіазоло[4,5-*b*]піридинів є актуальним і перспективним в плані створення ефективних лікарських препаратів.

Мета роботи – синтез неописаного в літературі (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-гідразиду оцтової кислоти та його структурна модифікація за гідразидним центром шляхом утилізації в реакціях конденсації з ароматичними альдегідами з утворенням серії нових ариліденгідразидів (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти.

Методи дослідження. Синтетичні дослідження проведено відповідно до загальних підходів щодо пошуку потенційних біологічно активних сполук з використанням реактивів компанії «Merck» (Дармштадт, Німеччина). Для підтвердження структури і складу синтезованих сполук використано кількісний елементний аналіз і спектроскопію ПМР.

Результати й обговорення. Одержаний нами раніше 5,7-диметил-6-фенілазо-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-он (**1**) вивчали у реакції алкілювання через стадію отримання калійної солі (**2**). Нами встановлено, що при взаємодії сполуки **2** з етиловим естером монохлорацетатної кислоти утворюється етиловий естер (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти (**3**). Необхідно вказати, що сполука **3** з хімічної точки зору становить інтерес як проміжний продукт для переходу до перспективного у синтетичному відношенні гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти (**4**). Для одержання сполуки **4** вивчали реакцію гідразінолізу речовини **3**. Здійснені експерименти показали, що найоптимальніші умови для одержання сполуки **4** полягають у проведенні реакції у середовищі 96 % етанолу з використанням як гідразінолізуючого агента 50 % розчину гідрозингідрату при тривалому кип'ятінні на водному огрівнику. Наявність гідразидної групи у молекулі **4** стало обґрунтуванням для утилізації зазначеної сполуки у відповідні ариліденгідразидопохідні. Дослідами встановлено, що оптимальним середовищем для взаємодії сполуки **4** з ароматичними та гетероциклічними альдегідами є 96 % етанол (схема 1).

Схема 1



Для синтезованих сполук вивчено спектри ПМР, які підтверджують їх структуру. Так, сигнали протонів метильних груп піридинового циклу спостерігаються при 2,42–2,57 м.ч. і 2,61–2,64 м.ч відповідно. Фенільний радикал у положенні 6, представлений двома дуплетами в ділянках 7,53–7,63 м.ч. та 7,75–7,92 м.ч.. Сигнал NH-групи у положенні 3 у сполуці **1** спостерігається при 12,77 м.ч., а у сполуці **2**, цей сигнал відсутній, що підтверджує одержання калійної солі 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону. Для продукту алкілювання сполуки **2** етиловим естером монохлорацетатної кислоти характерна картина сигналів метиленових груп, яка представлена мультиплетом при 4,19–4,23 м.ч. та синглетом при 4,82 м.ч., відповідно, також у даній сполуці наявний ще один сигнал метильної групи представлений триплетом при 1,23 м.ч., ці сигнали підтверджують проходження реакції алкілювання сполуки **2** етиловим естером монохлорацетатної кислоти. Продукт гідразінолізу сполуки **3** характеризується наявністю гідразидної групи, представленої двома синглетами при 4,33 м.ч.(NH₂) та 9,42 м.ч.(NH). Для сполук **5–21** відсутній сигнал синглету при 4,33 м.ч. (NH₂), що підтверджує одержання ариліденпохідних.

Фізико-хімічні та спектральні характеристики одержаних похідних наведено в експериментальній хімічній частині.

Синтезовані сполуки надано для скринінгу протитуберкульозної активності у відділ епідеміології, клініки туберкульозу та неспецифічних захворювань легень Львівського науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни МОЗ України.

Експериментальна хімічна частина. Спектри ПМР синтезованих сполук знімали на приладі «Varian Mercury VX-400», розчинник ДМСО-D₆, стандарт – тетраметилсилан. Дані елементного аналізу на вміст Нітрогену і Сульфуру відповідають розрахованим (±0,3 %).

5,7-Диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он. (1) 0,2 моль натрію розчиняють в 100 мл абсолютного метанолу. До одержаного розчину додають 0,05 моль 4-імінотіазолідону-2 і 0,05 моль α-фенілазоацетилацетону. Суміш залишають на 7 діб, потім підкислюють оцтовою кислотою до слабкислого середовища і додають п'ятикратний надлишок води. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і сушать при 100–110 °С. Після перекристалізації з толуолу цегляно-червоний кристалічний порошок з T_{пл.} = 258–259 °С; розчинний у

ДМФА, ДМСО, розчинах лугів і мінеральних кислот, малорозчинний – у бензолі, толуолі, спиртах; практично нерозчинний у воді.

Калійна сіль 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону. (2) 0,03 моль 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону вносять у розчин, приготований з 50 мл води і 0,03 моль калію гідроксиду. Суміш нагрівають до повного розчинення. Одержаний розчин упарюють досуха. Залишок висушують при 100 °С. Вихід кількісний. Після перекристалізації з води – цегляно-червоний кристалічний порошок з $T_{пл.} > 300$ °С; розчинний у воді і спиртах; малорозчинний в органічних розчинниках.

5,7-Диметил-2-оксо-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл етиловий естер. (3) До розчину, одержаного при нагріванні 0,009 моль калійної солі 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону в 12 мл ДМФА, додають 0,009 моль алкілюючого агента. Суміш кип'яють протягом 20 хв, спостерігаючи випадання білого осаду. Потім горячу суміш фільтрують, осад на фільтрі промивають горячим ДМФА. До фільтрату, охолодженого до температури близько 50 °С, додають при помішуванні 100 мл води і охолоджують до 12–15 °С. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 60 °С. Перекристалізують з суміші оцтова кислота–вода. Одержана сполука – оранжевий кристалічний порошок, розчинний у спиртах, хлороформі, діоксані, ДМФА, оцтовій кислоті, нерозчинний у воді.

5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл-гідрозид оцтової кислоти. (4) 0,02 моль 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл етилового естеру розчиняють у 8 мл етанолу. До отриманого розчину вносять 0,03 моль 50 % розчину гідрозингідрату. Суміш нагрівають на водяному огрівнику 12 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують спочатку на повітрі, а потім при 60 °С. Перекристалізують з бутанолу. Вихід 80 %. Одержана сполука – оранжевий кристалічний порошок, розчинний у спиртах, нерозчинний у воді та оцтовій кислоті.

Загальна методика синтезу ариліденгідрозидпохідних 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл гідрозиду оцтової кислоти. (5-21) 0,005 моль 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-іл-гідрозид оцтової кислоти розчиняють в 30 мл етанолу. При перемішуванні до отриманого розчину вносять киплячий розчин, приготований з 0,005 моль альдегіду та 20 мл етанолу. Спостерігають випадання оранжевого осаду. Суміш нагрівають протягом 1 год. Осад, що випав, відфільтровують, промивають водою і висушують

спочатку на повітрі, а потім при 100–110 °С. Перекристалізують з етанолу. Одержані речовини – оранжеві та червоні кристалічні порошки, розчинні у спиртах та оцтовій кислоті, нерозчинні у воді.

Сполука 1. Вихід 86 %. Тпл. 258–259 °С. Знайдено, %: N 19,77; S 11,41. $C_{14}H_{12}N_4OS$. Обчислено, %: N 19,70; S 11,28. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч. J Гц (ДМСО- d_6 , 400МГц): 2,42 (с, 3H, CH_3), 2,61 (с, 3H, CH_3), 7,61 (д, 3H, J=7,6Гц, Ph), 7,87 (д, 2H, J=6,4Гц, Ph), 12,77 (с, 1H, NH).

Сполука 2. Вихід 97 %. Тпл. > 300. Знайдено, %: N 17,5; S 10,03. $C_{14}H_{11}N_4OSK$. Обчислено, %: N 17,38; S 9,94. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч. J Гц (ДМСО- d_6 , 400МГц): 2,48 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 7,43 (т, 1H, J=6,8Гц, Ph), 7,53 (д, 2H, J=7,6Гц, Ph), 7,75 (д, 2H, J=7,6Гц, Ph).

Сполука 3. Вихід 66 %. Тпл. 103–104 °С. Знайдено, %: N 14,85; S 8,52. $C_{18}H_{18}N_4O_3S$. Обчислено, %: N 15,12; S 8,66. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч. J Гц (ДМСО- d_6 , 400МГц): 1,23(т, 3H, J=7,00Гц, J=6,72Гц, OCH_2CH_3), 2,48 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 4,19-4,23 (м, 2H, OCH_2CH_3), 4,82(с, 2H, $N-CH_2$) 7,61-7,62 (м, 3H, Ph), 7,89-7,90 (м, 2H, Ph).

Сполука 4. Вихід 65 %. Тпл. 210 °С. Знайдено, %: N 23,40; S 9,06. $C_{16}H_{16}N_6O_2S$. Обчислено, %: N 23,58; S 9,00. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,47 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 4,33 (с, 2H, NH_2), 4,6 (с, 2H, CH_2), 7,61 (δ , 3H, J = 6,5 Гц, Ph), 7,88 (д, 2H, J = 6,5 Гц, Ph), 9,42 (с, 1H, NH).

Сполука 5. Вихід 95 %. Тпл. 252 °С. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46. $C_{23}H_{19}N_7O_4S$. Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,25 (с, 2H, CH_2), 7,61 (д, 3H, Ar), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,00 (д, 2H, Ph), 8,20 (с, 1H, CH), 8,27 (д, 2H, Ar), 11,93 (с, 1H, NH).

Сполука 6. Вихід 90 %. Тпл. 260 °С. Знайдено, %: N 20,20; S 6,46. $C_{23}H_{19}N_7O_4S$. Обчислено, %: N 20,03; S 6,55. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,57 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,24 (с, 2H, CH_2), 7,61 (д, 3H, Ph), 7,75 (т, 1H, Ar) 7,89 (д, 2H, Ph), 8,21 (с, 2H, Ar), 8,26 (д, 1H, Ar), 8,55 (с, 1H, CH), 12,02 (с, 1H, NH).

Сполука 7. Вихід 92 %. Тпл. 275 °С. Знайдено, %: N 15,95; S 6,06. $C_{23}H_{19}BrN_6O_2S$. Обчислено, %: N 16,06; S 6,13. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,57 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,20 (с, 2H, CH_2), 7,62 (д, 2H, Ph), 7,65 (д, 3H, Ar), 7,71 (д, 1H, Ar) 7,90(д, 2H, Ph), 8,07 (с, 1H, CH), 11,86 (с, 1H, NH).

Сполука 8. Вихід 82 %. Тпл. 258 °С. Знайдено, %: N 17,05; S 6,56. $C_{24}H_{22}N_6O_4S$. Обчислено, %: N 17,13; S 6,54. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 3,85 (с, 3H, OCH_3), 5,18 (с, 2H, CH_2), 6,84 (д, 1H, Ar), 7,12 (д, 1H, Ar), 7,37 (с, 1H, CH), 7,62 (д, 3H,

Ph), 7,92 (д, 3H, Ph), 7,96 (с, 1H, CH), 9,51 (с, 1H, OH), 11,65 (с, 1H, NH).

Сполука 9. Вихід 90 %. Тпл. 280 °С. Знайдено, %: N 18,25; S 6,96. $C_{23}H_{19}FN_6O_4S$. Обчислено, %: N 18,17; S 6,93. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,19 (с, 2H, CH_2), 7,29 (т, 2H, Ar), 7,63 (д, 3H, Ph), 7,82 (т, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,09 (с, 1H, CH), 11,73 (с, 1H, NH).

Сполука 10. Вихід 95 %. Тпл. 274 °С. Знайдено, %: N 16,75; S 6,56. $C_{23}H_{19}ClN_6O_3S$. Обчислено, %: N 16,98; S 6,48. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,51 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,19 (с, 2H, CH_2), 6,94 (д, 1H, Ar), 7,30 (т, 1H, Ar), 7,63 (д, 3H, Ph), 7,79 (с, 1H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,33 (с, 1H, CH), 11,80 (с, 1H, NH).

Сполука 11. Вихід 80 %. Тпл. 240 °С. Знайдено, %: N 20,72; S 6,50. $C_{25}H_{25}N_7O_2S$. Обчислено, %: N 20,11; S 6,58. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,51 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 2,99 (с, 6H, $N-CH_3$), 5,13 (с, 2H, CH_2), 6,75 (д, 2H, Ar), 7,54 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 7,94 (с, 1H, CH), 11,45 (с, 1H, NH).

Сполука 12. Вихід 87 %. Тпл. 268 °С. Знайдено, %: N 16,52; S 6,50. $C_{25}H_{24}N_6O_4S$. Обчислено, %: N 16,66; S 6,35. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 3,82 (д, 6H, OCH_3), 5,20 (с, 2H, CH_2), 7,02 (д, 1H, Ar), 7,22 (д, 1H, Ar), 7,40 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,00 (с, 1H, CH), 11,68 (с, 1H, NH).

Сполука 13. Вихід 77 %. Тпл. 280 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51. $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$. Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,19 (с, 2H, CH_2), 7,52 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,79 (д, 2H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,01 (с, 1H, CH), 11,86 (с, 1H, NH).

Сполука 14. Вихід 82 %. Тпл. 253 °С. Знайдено, %: N 16,22; S 6,20. $C_{23}H_{20}N_6O_4S$. Обчислено, %: N 16,14; S 6,16. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 1,36 (с, 1H, OCH_2CH_3), 2,51 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 4,09 (с, 2H, OCH_2CH_3), 5,17 (с, 2H, CH_2), 6,85 (д, 1H, Ar), 7,10 (с, 1H, Ar), 7,34 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,92 (д, 2H, Ph), 7,94 (с, 1H, CH), 9,45 (с, 1H, OH), 11,66 (с, 1H, NH).

Сполука 15. Вихід 90 %. Тпл. 240 °С. Знайдено, %: N 17,30; S 6,45. $C_{24}H_{20}N_6O_4S$. Обчислено, %: N 17,20; S 6,56. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,20 (с, 2H, CH_2), 7,55 (к, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 7,92 (с, 1H, Ar), 8,01 (с, 1H, CH), 8,84 (с, 1H, Ar), 11,91 (с, 1H, NH), 13,28 (с, 1H, COOH).

Сполука 16. Вихід 85 %. Тпл. 270 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 6,51. $C_{23}H_{19}ClN_6O_2S$. Обчислено, %: N 17,55; S 6,69. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц

(ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,21 (с, 2H, CH_2), 7,40-7,49 (м, 2H, Ar), 7,54 (д, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,01 (д, 1H, CH), 8,46 (с, 1H, Ar), 11,97 (с, 1H, NH).

Сполука 17. Вихід 82 %. Тпл. 255 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69. $C_{27}H_{21}N_7O_5S$. Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,20 (с, 2H, CH_2), 7,14 (с, 1H, Ar), 7,43 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,88 (д, 2H, Ph), 8,02 (д, 1H, CH), 8,04 (д, 2H, Ar), 8,28 (с, 2H, Ar), 11,83 (с, 1H, NH).

Сполука 18. Вихід 77 %. Тпл. 265 °С. Знайдено, %: N 17,70; S 5,69. $C_{27}H_{21}N_7O_5S$. Обчислено, %: N 17,65; S 5,77. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,04 (с, 2H, CH_2), 6,60-6,74 (м, 2H, Ar), 6,95-7,01 (м, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,78 (с, 1H, CH), 7,84 (д, 1H, CH), 7,90 (д, 2H, Ph), 11,76 (с, 1H, NH).

Сполука 19. Вихід 75 %. Тпл. 283 °С. Знайдено, %: N 13,79; S 5,31. $C_{28}H_{20}ClF_3N_6O_3S$. Обчислено, %: N 13,71; S 5,23. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,63 (с, 3H, CH_3), 5,16 (с, 2H, CH_2), 7,15 (с, 1H, Ar), 7,41 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,73 (с, 1H, Ar), 7,84 (д, 1H, Ar), 7,89 (д, 2H, Ph), 8,06 (с, 1H, CH), 8,17 (с, 1H, Ar), 11,74 (с, 1H, NH).

Сполука 20. Вихід 80 %. Тпл. 276 °С. Знайдено, %: N 13,99; S 5,51. $C_{27}H_{20}Cl_2N_6O_3S$. Обчислено, %: N 14,50; S 5,53. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,17 (с, 2H, CH_2), 7,07-7,15 (м, 2H, Ar), 7,36 (д, 1H, Ar), 7,50 (д, 2H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,02 (с, 1H, CH), 11,85 (с, 1H, NH).

Сполука 21. Вихід 79 %. Тпл. 255 °С. Знайдено, %: N 16,79; S 5,22. $C_{29}H_{25}Cl_2N_7O_2S$. Обчислено, %: N 16,16; S 5,29. Спектр 1H ЯМР δ , м.ч., J, Гц (ДМСО- D_6 , 400 МГц): 1,92 (с, 3H, $ArCH_3$), 2,04 (с, 3H, $ArCH_3$), 2,55 (с, 3H, CH_3), 2,64 (с, 3H, CH_3), 5,08 (с, 2H, CH_2), 6,30 (с, 1H, Ar), 7,62 (д, 3H, Ph), 7,68 (д, 1H, Ar), 7,73 (с, 1H, Ar), 7,78 (д, 1H, Ar), 7,90 (д, 2H, Ph), 8,04 (с, 1H, CH), 11,32 (с, 1H, NH).

Висновки. 1. Етиловий естер (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіолол[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти є ефективною вихідною речовиною в реакції гідразинолізу, що дозволило одержати неописаний в хімічній літературі гідразид (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіолол[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти для подальших хімічних перетворень і вивчення біологічної активності.

2. Встановлено, що взаємодія гідразиду (5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіолол[4,5-*b*]піридин-3-іл)-оцтової кислоти з ароматичними і гетероциклічними альдегідами у середовищі 96 % етанолу призводить до утворення неописаних в літературі відповідних ариліден-гідразидопохідних для фармакологічного скринінгу на протитуберкульозну активність.

Література

1. Brown F. C. 4-Thiazolidones / F. C. Brown // Chem. Rev. – 1961. – Vol. 61. № 3. – P. 463–521.
2. Barrett G. C. The chemistry of 1,3-thiazolinone-hydroxy-1,3-thiazole systems / G. C. Barrett // Tetrahedron. – 1980. – Vol. 36. – P. 2023–2058.
3. Lesyk R.B. 4-Thiazolidones: Centenarian history, current status and perspectives for modern organic and medicinal chemistry / R. B. Lesyk, B. S. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – № 8. – P. 1547–1577.
4. Тіазолідиндіони – новий клас протидіабетичних лікарських засобів / Лесик Р. Б., Владзімірська О. В., Пачовський В. Ю. [та ін.] // Клінічна фармація. – 2001. – № 3. – С. 8–12.
5. Chaban T. I., Ogyrtsov V. V. Synthesis, transformations and anti-inflammatory activity study of 3H-thiazolo[4,5-b]pyridine derivatives / Chaban T. I. // Biopolymers and cell. – 2011. – Vol. 27. – P. 89.
6. Синтез похідних 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону та вивчення їх антиексудативної активності / Чабан Т. І., Огурцов В. В., Комариця Й. Д. [та ін.] // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2011. – № 1, 2. – С. 78–82.
7. Синтез та вивчення антиексудативної активності 6-аміно-5,7-диметил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-ону та його 6-ариліденамінопохідних / Чабан Т. І., Огурцов В. В., Чабан І. Г. [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 2 С. 10–14.
8. Marzoog S. Synthesis of some new thiazolo[3,2-a]pyridines and related heterocyclic systems /S. Marzoog, Al-Thebeiti // Il Farmaco. – 2000. – Vol. 55. – P. 109–118.
9. Non-imidazole histamine H₃ ligands. Part III. New 4-propylpiperazines as non-imidazole histamine H₃-antagonists / K. Walczynski, P. Obbe, Zuiderveld, [et al.] // European J. of Med. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 15–23.
10. Kulkarni S. S. Design and synthesis of novel heterobiaryl amides as metabotropic glutamate receptor subtype 5 antagonists / S. S. Kulkarni, A. H. Newman // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17. – P. 2987–2991.
11. Synthesis and evaluation of 2,7-diamino-thiazolo[4,5-d]pyrimidine analogues as anti-tumor epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors /R. Lin, S. G Johnson, P. J. Connolly [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 2333–2337.
12. Design, synthesis, and biological activity of novel factor Xa inhibitors: improving metabolic stability by S1 and S4 ligand modification / S. Komoriya, S. Kobayashi, K. Osanai [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – Vol. 14. – P. 1309–1330.
13. Novel and potent adenosine 3',5'-cyclic phosphate phosphodiesterase III inhibitors: thiazolo[4,5-b][1,6]naphthyridin-2-ones / B. Singh, E. R. Bacon, G. Y., Leshar [et al.] // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38. – P. 2546–2550.

СИНТЕЗ НОВЫХ АРИЛИДЕНПРОИЗВОДНЫХ 5,7-ДИМЕТИЛ-2-ОКСО-6-ФЕНИЛАЗО-ТИАЗОЛО[4,5-В]ПИРИДИН-3-ИЛ ГИДРАЗИДА УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Т. И. Чабан, В. В. Огурцов, И. Д. Комарица, И. Г. Чабан

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: структурная модификация 5,7-диметил-6-фенілазо-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-она по положению 3 базового гетероцикла на основе реакции алкилирование ее этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты с последующим гидразинолизом полученного продукта привела к получению неопisanного в литературе 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ил гидразида уксусной кислоты. Он утилизирован в реакциях конденсации с ароматическими альдегидами с образованием серии новых ариліденпроізвиодних 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ил-гидразида уксусной кислоты.

Ключевые слова: конденсация, тіазоло[4,5-b]піридин, 5,7-диметил-2-оксо-6-фенілазо-тіазоло[4,5-b]піридин-3-ил гидразид уксусная кислота, производные.

SYNTHESIS OF NEW ARYLIDENE DERIVATIVES 5,7-DIMETHYL-2-OXO-6-PHENYLAZO-THIAZOLO[4,5-B] PYRIDINE-3-YL ACETIC ACID HYDRAZIDE AS POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

T. I. Chaban, V. V. Ohurtsov, Y. D. Komarytsya, I. H. Chaban

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: a novel acetic acid 2,5-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-b]pyridine-3-yl hydrazide not mentioned in scientific literature was obtained by the structural modification of previously synthesized 2,5-dimethyl-6-phenylazo-

3*H*-thiazolo [4,5-*b*]pyridine-2-one in the 3rd position of its basic heterocycle by involving it to the alkylation reaction with monochloroacetic acid ethyl ester and further hydrazinolysis of the obtained product. 2,5-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-*b*] pyridine-3-yl was then utilized in condensation reaction with aromatic aldehydes to form a series of novel acetic acid 5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-*b*] pyridine-3-yl hydrazide arylidene derivatives.

Key words: condensation, thiazolo[4,5-*b*]pyridines, acetic acid 5,7-dimethyl-2-oxo-6-phenylazo-thiazolo [4,5-*b*] pyridine-3-yl hydrazide derivatives.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком
УДК 615.254.1:547.757

ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ» У РЯДУ ПОХІДНИХ N-[(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-2-ОКСІАЦЕТИЛ]-АМІНОКИСЛОТ

© С. В. Колісник, А. Ю. Маркіна, Т. І. Тюпка

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: представлено результати пошуку сполук-діуретиків у ряду похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот. Виявлено субстанцію, яка має виражену діуретичну активність. Для досліджуваного ряду сполук встановлено зв'язок «структура-діуретична активність».

Ключові слова: діуретична активність, похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот.

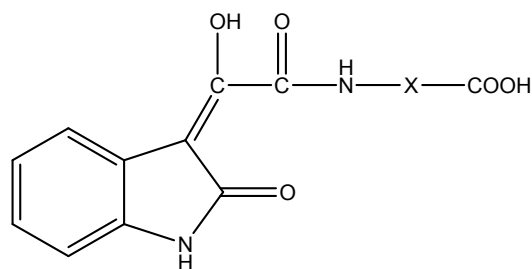
Вступ. Хімічні речовини, що мають у своїй будові гетероциклічну систему 2-оксоіндоліну, останнім часом привертають чималу увагу хіміків-синтетиків та фармакологів завдяки цікавим фармакологічним властивостям і притаманною їм широкому спектру дії [9, 10, 12, 13].

У медичній практиці також широко застосовують препарати амінокислот, які характеризуються нешкідливістю, малою вираженістю побічних ефектів та відсутністю алергізуючої дії [4, 11].

Спроба поєднання в структурі нової групи хімічних сполук фрагмента оксоіндоліну та залишків ω-амінокислот виявилась доволі вдалою і призвела до синтезу речовин, які за результатами фармакологічного скринінгу показали наявність у них високої діуретичної, ноотропної та анксиолітичної активності [2, 5, 6, 7].

Мета роботи – виявлення діуретичної дії у нових похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот і встановлення зв'язку між структурою молекули і фармакологічною активністю.

Методи дослідження. Об'єктом вивчення були естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот загальної формули



де X = CH(CH(CH₃)₂); CH(CH₂CH(CH₃)₂); CH(COOH)CH₂; CH(COOH)CH₂CH₂ синтезовані на кафедрі аналітичної хімії НФаУ під керівництвом проф. В. В. Болотова [3].

Діуретичну активність синтезованих сполук та препарату порівняння гіпотіазиду (еталонного

препарату тіазидових діуретиків, які належать до сечогінних засобів середньої сили фармакологічної дії та придатного до тривалого застосування) вивчали у дослідях на білих нелінійних щурах-самцях масою (180,0±20,0) г за методом Є. Б. Берхіна [1]. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при постійній температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції, що спричиняють біль, проводили під гексеналовим наркозом (60 мг/кг підшкірно) згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

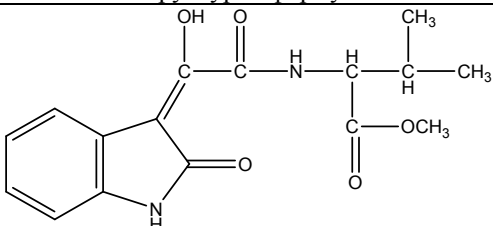
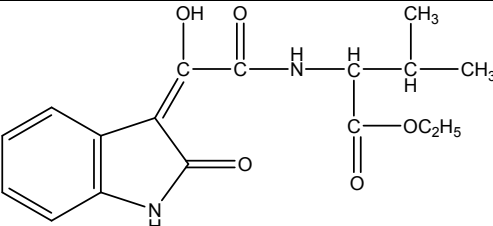
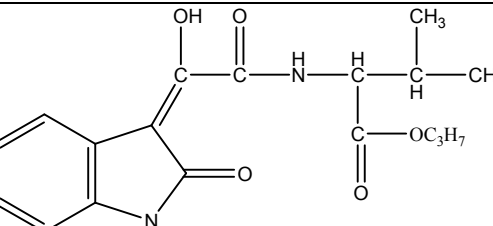
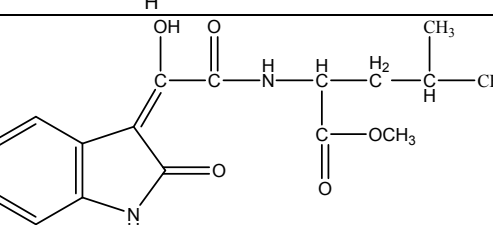
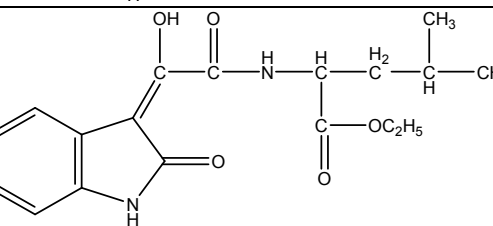
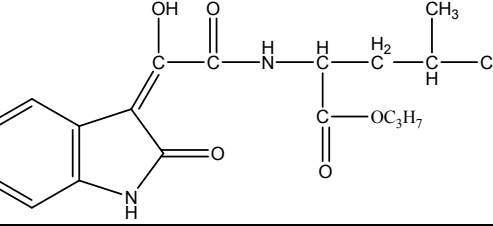
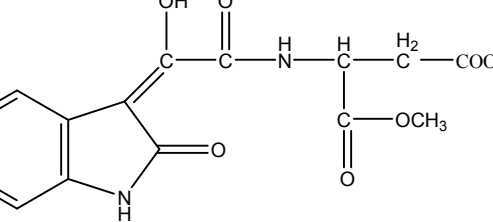
Досліджувані естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот (табл. 1) і препарат порівняння вводили одноразово внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 у дозі, еквімолярній ефективній дозі гіпотіазиду 40 мг/кг, на тлі водного навантаження (25 мл/кг). Контрольна група щурів отримувала лише водне навантаження у відповідному об'ємі.

Оцінку діуретичної активності проводили за показником інтенсивності сечовиділення – кількості сечі, виділеної тваринами за 4 год у перерахунку на 100 г маси тіла. Кількість сечі, виділеної контрольною групою тварин, брали за 100 %.

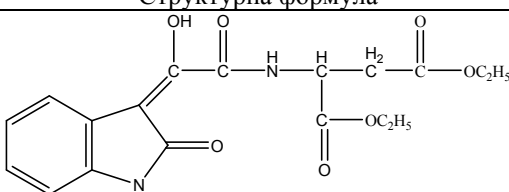
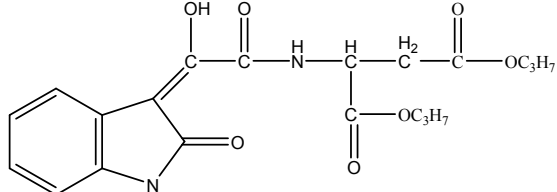
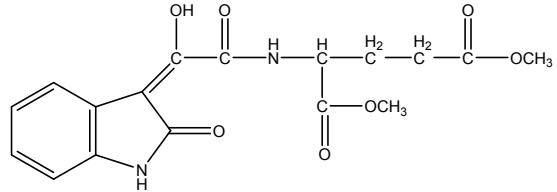
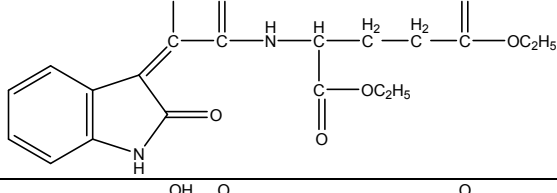
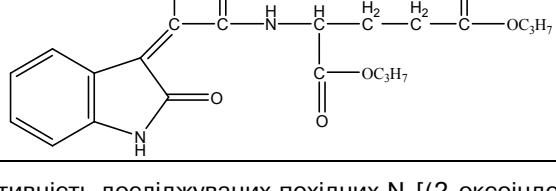
Кожну речовину досліджували на 10 тваринах. Усі отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента. Достовірною вважали різницю показників при p<0,05 [8].

Результати й обговорення. Аналіз результатів фармакологічних досліджень показав, що в умовах водного навантаження збільшення видільної функції нирок на 105–346 % (табл. 2) викликають сполуки, які містять у своїх молекулах фрагмент одноосновної моноамінокислоти валіну (6.1–6.3). Виражену діуретичну активність, яка перевищує дію гіпотіазиду більш ніж у 2 рази,

Таблиця 1. Шифри та структурні формули досліджуваних похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксацетил]-амінокислот

Шифр речовини	Структурна формула	Брутто-формула
6.1		C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₅
6.2		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅
6.3		C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅
7.1		C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₅
7.2		C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₅
7.3		C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅
8.1		C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅

Продовження табл. 1

Шифр речовини	Структурна формула	Брутто-формула
8.2		$C_{18}H_{20}N_2O_7$
8.3		$C_{20}H_{24}N_2O_7$
9.1		$C_{17}H_{18}N_2O_7$
9.2		$C_{19}H_{22}N_2O_7$
9.3		$C_{21}H_{26}N_2O_7$

Таблиця 2. Діуретична активність досліджуваних похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіяцетил]-амінокислот, $M \pm m$, $n=10$

Сполука	Діурез, мл/100г	% до показників інтактного контролю	% до показників для гіпотіазиду
6.1	$2,62 \pm 0,07^*$	168	99
6.2	$1,64 \pm 0,02^{**}$	105	62
6.3	$5,40 \pm 0,07^{**}$	346	204
7.1	$1,20 \pm 0,15^{**}$	77	45
7.2	$1,14 \pm 0,04^{**}$	73	43
7.3	$1,28 \pm 0,07^{**}$	82	48
8.1	$1,80 \pm 0,05^{**}$	115	68
8.2	$2,25 \pm 0,06^{**}$	144	85
8.3	$1,16 \pm 0,09^{**}$	74	44
9.1	$1,40 \pm 0,02^{**}$	90	53
9.2	$1,52 \pm 0,02^{**}$	98	57
9.3	$1,55 \pm 0,09^{**}$	99	58
гіпотіазид	$2,65 \pm 0,08^*$	170	100
інтактний контроль	$1,56 \pm 0,06$	100	-

Примітки: 1. * – $p < 0,05$ відносно інтактного контролю; 2. ** – $p < 0,05$ відносно групи щурів на тлі введення гіпотіазиду.

проявляє естер 6.3. Подовження аліфатичного ланцюга амінокислоти на одну метиленову ланку (фрагмент лейцину) призводить до різкого зниження сечогінного ефекту – сполуки 7.1–7.3 проявляють зворотний фармакологічний ефект. Діурез у тварин, яким були введені ці речовини, склав лише 73–82 % від показника інтактних тварин. Довжина аліфатичного ланцюга естерного угруповання також впливає на величину видільної функції нирок. За діуретичною активністю зазначені естери можна розташувати у такій послідовності:

пропілові > метилові > етилові.

Речовини, до складу яких як структурні фрагменти входять залишки двохосновних моноамінокислот з діуретичною активністю 74–144%, займають посереднє місце між досліджуваних сполук. При цьому – естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-аспарагінової кислоти (8.1–8.3), які містять у своїй молекулі на одну

метиленову ланку менше, виявились активнішими за естери N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-глутамінової кислоти (9.1–9.3).

Вплив естерного угруповання на прояв діуретичної активності цієї групи сполук дещо відрізняється від ефекту естерів N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-валіну (лейцину). У цьому випадку найактивнішими були етилові естери 8.2 і 9.2.

Таким чином, у результаті проведених досліджень виявлена нова хімічна речовина, яка більш ніж в 2 рази перевищує за діуретичною активністю препарат порівняння гіпотіазид.

Висновки. 1. Похідні N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот є перспективним класом сполук, які проявляють діуретичну активність.

2. Діуретична активність похідних N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот залежить від кількості метиленових груп і основності амінокислотного фрагмента молекули.

Література

1. Берхин Е. Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек // Хим. фармац. журнал. – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
2. Колісник С. В. Синтез, властивості і біологічна активність N-[2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-омега-амінокислот та їх похідних / С. В. Колісник, В. В. Болотов, О. В. Ляшенко // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2009. – Т. 5, № 4(28). – С. 55–59
3. Колісник С. В. Синтез, фізико-хімічні властивості і біологічна активність N-[(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінокислот та їх похідних / С. В. Колісник, В. В. Болотов // Вісник фармації. – 2010. – № 3(63). – С. 30–34.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В 2-х ч. – 14-е изд. – М. : Новая волна, 2000. – Ч. 1. – 590 с., Ч. 2. – 612 с.
5. Патент 8531 Україна, МПК (2009) C07C 229/02 A61K 31/197. Етиловий ефір N-(2-оксоіндолін-3-глюксілоїл)-е-амінокапронової кислоти, який проявляє діуретичну, антигіпоксичну та протизипальну дію / Болотов В. В., Колісник С. В., Березнякова А. І., Шевцов І. І.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2007 08411; заявл. 23.07.2007; опубл. 12.01.2009, Бюл. № 1.
6. Пат. 90357 Україна, МПК (2009) A61K31/33 A61K31/404 C07D209/04 C07D209/34 A61P25/28. Застосування похідних 2-оксоіндолін-3-глюксілової кислоти як засобів ноотропної дії / Болотов В. В., Колісник С. В., Штриголь С. Ю., Стахіарний О. О.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2008 07081; заявл. 21.05.2008; опубл. 26.04.2010, Бюл. № 8.
7. Пат. 91166 Україна, МПК (2010) A61K 31/404 A61K31/405 C07D209/34 A61P25/28 A61P25/22. Застосуван-

ня етилового естеру N – [(2-оксоіндолініліден-3)-2-оксіацетил]-амінооцтової кислоти як ноотропного та анксиолітичного засобу / Болотов В. В., Колісник С. В., Штриголь С. Ю., Шатілов О. В.; заявник і патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № а 2009 08644; заявл. 17.08.2009; опубл. 25.06.2010, Бюл. № 12.

8. Сернов А. Н. // Элементы экспериментальной фармакологии / А. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 318–320.

9. Synthesis and biological evaluation of diversely substituted indolin-2-ones / F. Bouchikhi, E. Rossignol, M. Sancelme et al. // Eur. J. Med. Chem. – 2008. – Vol. 43, №11. – P. 2316–2322.

10. Facile synthesis of active antitubercular, cytotoxic and antibacterial agents: a Michael addition approach / M. S. Chande, R. S. Verma, P. A. Barve [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40, №11. – P. 1143–1148.

11. Gentry C. Renal Effects of Nabumetone, a COX-2 Antagonist: Impairment of Function in Isolated Perfused Rat Kidneys Contrasts with Preserved Renal Function in vivo / C. Gentry, R. Melarange, M. Durie [et al.] // Clin. Drug. Invest. – 1996. – Vol. 11, №1. – P. 49–59.

12. Structure–activity relationship study of oxindole-based inhibitors of cyclin-dependent kinases based on least-squares support vector machines / J. Li, H. Liu, X. Yao [et al.] // Analytica Chimica Acta. – 2007. – Vol. 581, №2. – P. 333–342.

13. Shimazawa R. Design and synthesis of N-alkyl oxindolylidene acetic acids as a new class of potent Cdc25A inhibitors / R. Shimazawa, M. Kuriyama, R. Shirai // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18, №11. – P. 3350–3353.

СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-ДИУРЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ» В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ N-[(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-2-ОКСИАЦЕТИЛ]-АМИНОКИСЛОТ

С. В. Колесник, А. Ю. Маркина, Т. И. Тюпка

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: представлены результаты поиска соединений-диуретиков в ряду производных N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот. Выявлена субстанция, которая имеет выраженную диуретическую активность. Для исследуемого ряда соединений установлена связь «структура-диуретическая активность».

Ключевые слова: диуретическая активность, производные N-[(2-оксоиндолинилиден-3)-2-оксиацетил]-аминокислот.

THE RELATIONSHIP BETWEEN «STRUCTURE AND DIURETIC ACTIVITY» IN THE SERIES OF N-[(2-OXOINDOLYNILIDENE-3)-2-OXYACETYL]-AMINOACIDS DERIVATIVES

S. V. Kolisnyk, A. Yu. Markina, T. I. Tyupka

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the results of searching for compounds-diuretics in the series of N-[(2-oxoindolynilidene-3)-2-oxycetyl]-aminoacids derivatives have been represented. The substance with the significant diuretic activity has been found. The relationship between structure and diuretic activity has been detected for a number of investigated compounds.

Key words: diuretic activity, N-[(2-oxoindolynilidene-3)-2-oxycetyl]-aminoacids derivatives.

МЕТОДИ СИНТЕЗУ, КОМП'ЮТЕРНИЙ ПРОГНОЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АРИЛАМІДІВ 3,5-ДИБРОМ-N-ФЕНІЛАНТРАНІЛОВИХ КИСЛОТ

© Д. О. Мамедова, І. С. Гриценко, С. Г. Ісаєв, В. Д. Яременко

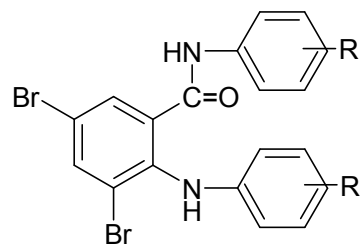
Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: здійснено синтез нових ариламідів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот. Будову та чистоту синтезованих сполук підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу, зустрічним синтезом та якісними реакціями. За допомогою програми PASS проведено комп'ютерний прогноз можливих видів біологічної активності вперше синтезованих речовин серед ариламідів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот. Експериментально встановлено, що синтезовані речовини проявляють бактеріостатичну, фунгістатичну, протизапальну, анальгетичну, діуретичну, антидіуретичну активність. За класифікацією К. К. Сидорова, синтезовані речовини при внутрішньошлунковому введенні належать до класу малотоксичних сполук. Встановлено ряд закономірностей зв'язку "будова-активність-токсичність". Дослідження свідчать про перспективність пошуку біологічно активних речовин у даному ряді хімічних сполук.

Ключові слова: синтез, ариламиди 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот, комп'ютерна програма прогнозу спектра біологічної активності PASS, фармакологічна активність.

Вступ. Похідні N-фенілантранілових кислот (N-ФАК) в усьому світі зарекомендували себе як високоактивні лікарські засоби, які проявляють різноманітні види фармакологічної дії [1, 3–5, 6]. Останнім часом у науковій літературі все частіше з'являються дані про перспективність застосування даного класу сполук для створення лікарських засобів з високою протизапальною, кардіопротекторною, гепатопротекторною, діуретичною, протимікробною та іншими видами активності [7, 10, 12, 13]. Крім того, ариламиди N-ФАК використовують як вихідні речовини для синтезу відповідних 9-N-ариламіноакридинів та інших гетероциклічних сполук [4]. Дані обставини визначили необхідність подальшого розширення хімічного та фармакологічного вивчення раніше не досліджених ариламідів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот.

Методи дослідження. Ариламиди 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот (рис. 1) синтезовано трьома методами: амідуванням метилових естерів відповідних кислот (спосіб А), амідуванням хлорангідридів у середовищі сухого бензолу (спосіб Б) та шляхом безпосередньої дії на N-фенілантранілову кислоту тіонілхлоридом без розчинника з наступним амідуванням амінами в одну стадію без виділення відповідних хлорангідридів (спосіб В). Найоптимальнішим для синтезу ариламідів 3,5-дибром-N-ФАК є спосіб В (табл. 1). Переваги цього методу – простота проведення синтезу, високий вихід цільового продукту, одностадійність та відсутність вогнебезпечних розчинників.



R=2'-NO₂; 2'-NO₂; 2'-NO₂; 2'-NO₂; 2'-NO₂; 2'-NO₂;
4'-OC₂H₅; 4'-OC₂H₅.
R'=2''-CH₃; 3''-CH₃; 4''-CH₃; 2'',4''-(CH₃)₂; 2'',5''-(CH₃)₂; 3'',4''-(CH₃)₂; 2''-CH₃,4''-NO₂; 2''-CH₃,6''-NO₂

Рис. 1. Ариламиди 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот.

Будову та індивідуальність сполук (I–VIII) підтверджено даними елементного, ІЧ-, ПМР-спектрального, хроматографічного аналізу, зустрічним синтезом та якісними реакціями. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим (автоматичний аналізатор М-185 фірми "Hewlett Packard"). В ІЧ-спектрах (спектрофотометр "Specord M-80") синтезованих сполук інтерпретовано характеристичні смуги поглинання, см⁻¹: 3350–3268 (ν_{NH}), 1670–1662 ($\nu_{C=O}$), 1576–1564 (δ_{NH}), 1602–1592 (ν_{C-Ph}), 632–606 (ν_{C-Br}). У спектрах усіх сполук спостерігаються 2 смуги при 1532–1515 та 1318–1302 см⁻¹, які належать до валентних коливань нітрогрупи. ПМР-спектри (спектрофотометр "Bruker – WP-100 SY") 3,5-дибром-N-ФАК харак-

Таблиця 1. Фізико-хімічні, ІЧ-спектральні характеристики та бактеріостатична активність ариламідів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Сполука	R	R'	Вихід, %			Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах, см ⁻¹					Бактеріостатична *, МПК, мкг/мл							
			A	Б	В	ν_{NH}	$\nu_{C=O}$	δ_{NH}	ν_{C-Br}	$\nu \frac{as}{s} NO_2$	1	2	3	4	5	6	7	8
I	2'-NO ₂	2"-CH ₃	39	67	68	3345	1675	1572	630	$\frac{1528}{1310}$	31,2	125	62,5	250	125	62,5	62,5	125
II	2'-NO ₂	3"-CH ₃	44	65	72	3350	1670	1570	632	$\frac{1518}{1305}$	62,5	250	62,5	250	125	125	125	250
III	2'-NO ₂	4"-CH ₃	51	65	68	3340	1668	1564	630	$\frac{1515}{1303}$	62,5	250	62,5	250	125	125	125	250
VI	2'-NO ₂	2", 4"-(CH ₃) ₂	55	69	71	3310	1658	1572	628	$\frac{1518}{1308}$	125	125	15,6	250	62,5	125	62,5	250
V	2'-NO ₂	2", 5"-(CH ₃) ₂	57	70	72	3292	1664	1570	630	$\frac{1520}{1312}$	250	125	125	125	125	62,5	250	62,5
VI	2'-NO ₂	3", 4"-(CH ₃) ₂	45	72	74	3305	1662	1572	630	$\frac{1525}{1318}$	250	250	250	250	250	250	250	250
VII	4'-OC ₂ H ₅	2"-CH ₃ , 4"-NO ₂	49	75	80	3268	1668	1574	608	$\frac{1528}{1307}$	62,5	250	125	250	125	125	125	250
VIII	4'-OC ₂ H ₅	2"-CH ₃ , 6"-NO ₂	50	77	70	3276	1670	1576	606	$\frac{1532}{1314}$	62,5	250	62,5	250	125	62,5	62,5	62,5
Етакридину лактат			-							31,2	15,6	31,2	62,5	125	250	125	250	
Етазол			-							3,9	250	250	-	-	-	-	-	
Сульфаніламід (стрептоцид)			-							250	250	250	-	-	-	-	-	

Примітка.* – як тест-мікроорганізми використовували: 1. Staphylococcus aureus. 2. Bacillus subtilis. 3. Esherichia coli. 4. Pseudomonas aeruginosa. 5. Salmonella choleraesuis. 6. Salmonella. dublin. 7. Salmonella. thyphymutium. 8. Salmonella. thyphisuis.

теризуються сигналами відповідної інтенсивності в таких ділянках спектра: сигнали протона вторинної аміногрупи в дифеніламіновому фрагменті спостерігаються в ділянці 9,05–10,14 м.ч., а сигнал протона в анілідній частині молекули – при 12,46–13,01 м.ч. Сигнали ароматичних протонів інтерпретовані в ділянці 6,34–8,24 м.ч. Хроматографічний аналіз проводили методом тонкошарової хроматографії у 2-х системах: етанол–ацетон–гексан (1:2:2,5) та етанол–ацетон–хлороформ–гексан (1:4:1:4).

Для комп'ютерного прогнозу спектра біологічної активності ариламідів 3,5-дибром-N-ФАК (I–VIII) нами використано програму PASS [11].

Дослідження протигрибкової та антимікробної активності ариламідів 3,5-дибром-N-ФАК проводили у рідкому поживному середовищі [8]. Як поживне середовище використовували розчин

амінопептиду (рН=7,2). Мікробне навантаження для бактерій становило 2,5·10⁵ клітин амінопептидної 18-годинної культури в 1 мл середовища. Для вирощування грибів застосовували середовище Сабуро. Навантаження складало 500 000 репродуктивних тілець в 1 мл (рН=6,5–6,7). Протизапальну активність синтезованих сполук (I–VIII) вивчали на моделі карагенінового набряку [3] на мишах у дозі 20 мг/кг. Препаратом порівняння обрано диклофенак натрію та мефенамову кислоту. Анальгетичну активність вивчали на білих безпородних щурах на моделі гарячої пластини [2]. Досліджувані речовини вводили внутрішньошлунково у дозі 20 мг/кг. Як препарат порівняння використовували анальгін. Діуретичну активність вивчали за методом Є. Б. Берхіна на щурах лінії Вістар масою 120–160 г. Кожна дослідна група складалась з 7 тва-

рин. Рефренс-препаратами були гіпотіазид у дозі 50 мг/кг та фуросемід у дозі 20 мг/кг.

Гостру токсичність синтезованих сполук вивчали на білих мишах при внутрішньошлунковому введенні [2].

Результати й обговорення. Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу за допомогою програми PASS показав, що вперше синтезовані ариламід 3,5-дибром-N-ФАК (I–VIII) з найбільшою вірогідністю повинні проявляти протимікробну, відносно мікроорганізмів роду *Salmonella*, протизапальну, анальгетичну, протигельмінтну, антианемічну та антиалергічну активність.

Проведені мікробіологічні дослідження показали, що синтезована група сполук (I–VIII) відносно грамозитивних та грамнегативних мікроорганізмів проявляла бактеріостатичну дію у концентрації 62,5–250 мкг/мл (див. табл. 1). Ариламід 3,5-дибром-N-ФАК проявляв вищий рівень інгібуючої дії на золотистий стафілокок, кишкову паличку та мікроорганізми роду *Salmonella*. Фунгістатична активність відносно *Candida albicans* та *Candida triadis* складала 31,2–500 мкг/мл (табл. 2). Найбільшу протигрибкову дію мали сполуки (V–VII), активність яких перебувала на рівні нітрофуралу.

Таблиця 2. Хроматографічні характеристики та фармакологічна активність ариламідів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот

Сполука	Фунгістатична, МПК, мкг/мл		Протизапальна, % (доза 20 мг/кг)	Анальгетична, % (доза 20 мг/кг)	Діуретична, % (доза 50 мг/кг)	DL ₅₀ , мг/кг (внутрішньошлунково)	R _f *	
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida triadis</i>					1	2
I	250	500	31,2	48,4	205,0	>1500	0,77	0,40
II	125	500	0	0	70,4	–	0,74	0,42
III	250	125	21,2	31,8	152,8	–	0,76	0,45
IV	125	125	0	0	82,5	–	0,70	0,51
V	62,5	31,2	29,6	42,3	225,6	>1200	0,71	0,52
VI	62,5	62,5	25,4	30,7	210,7	>1200	0,69	0,50
VII	–	–	29,9	44,6	66,8	>1500	0,48	0,30
VIII	–	–	28,4	48,3	98,3	>1500	0,46	0,29
Мефенамова кислота у дозі 100 мг/кг			30,0	–	–	628		
Диклофенак натрію у дозі DE ₅₀			37,5	–	–	360		
Гіпотіазид у дозі 50 мг/кг			–	–	212	320		
Анальгін у дозі DE ₅₀			–	52	–	1198		
Фуросемід у дозі 20 мг/кг			–	–	262	–		
Адїурекрин у дозі 50 мг/кг			–	–	65,0	–		
Нітрофурал			64	–	–	–		

Примітка. * – значення R_f наведено в системах: 1-етанол–ацетон–гексан (1:2:2,5), 2-етанол–ацетон–хлороформ–гексан (1:4:1:4).

Серед ариламідів 3,5-дибром-N-ФАК найбільшу протизапальну активність проявляли сполуки I, V, VII, VIII, їх дія перебувала на рівні мефенамової кислоти (табл. 2), але вони менш токсичні, ніж рефренс-препарати. Також слід відзначити, що ариламід 3,5-дибром-N-ФАК менш активні, ніж відповідні кислоти [3, 8]. Виявлено, що для ариламідів I, III, V, VII, VIII характерна анальгетична дія, але за ефектом вони поступались анальгіну. Вищезазвані похідні N-ФАК (I, V, VI) мали діуретичну активність на рівні гіпотіазиду, але за дією поступались фуросеміду (табл. 2). Ариламід даного ряду (II, IV, VII) також проявляли антидіуретичний ефект. Слід відзначити, що введення в структуру N-ФАК анілідного фрагмента призводило до зниження діуретичної активності [3, 6].

За класифікацію К. К. Сидорова, ариламід 3,5-дибром-N-ФАК (табл. 2) належать до малотоксичних речовин, їх DL₅₀ при внутрішньошлунковому введенні мишам перебуває в межах 1200–1500 мг/кг. Як і очікувалось, ариламід більш токсичні, ніж вихідні кислоти та естери, але менш токсичні, ніж рефренс-препарати.

Висновки. 1. З метою пошуку біологічно активних речовин здійснено синтез та встановлено будову й індивідуальність ариламідів 3,5-дибром-N-фенілантранілових кислот.

2. За програмою PASS проведено комп'ютерний прогноз можливих видів біологічної активності 8 вперше синтезованих сполук. За результатами експериментальних фармакологічних досліджень виявлено сполуки з бактеріостатич-

ною, фунгістатичною, протизапальною, анальгетичною, діуретичною та антидіуретичною актив-

ністю, а також встановлено деякі закономірності зв'язку "структура-активність-токсичність".

Література

1. Бризицький О. А. Синтез, фізико-хімічні властивості, реакційна здатність та біологічна активність нітробензойної та аміно- і нітро-N-фенілантранілових кислот : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. А. Бризицький. – Х., 2005. – 20 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Інформ. лист № 193-2003. Оптимізація пошуку ефективних лікарських засобів на основі N-фенілантранілових кислот / [С. Г. Ісаєв, О. О. Павлій, І. А. Зупанець та ін.] – К., 2003. – Вип. № 13 "Фармація". – 3 с.
4. Ісаєв С.Г. Синтез і дослідження біологічної активності 3,5-динітро-N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв, О. Л. Чикіна, Г. П. Жегунова // Мед. хімія. – 2004. – 6, № 4. – С. 13–17.
5. Ісаєв С. Г. Синтез, реакційна здатність і біологічна активність орто-галогенбензойних, ароматичних амінокислот та акридину : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра фармац. наук / С. Г. Ісаєв. – Х., 2008. – 36 с.
6. Ісаєв С. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства 3,5-дихлор-N-арилантраниловых кислот / С. Г. Ісаєв // Фізіологічно активні речовини. – 1999. – № 1 (27). – С. 38–40.
7. Павлій О. О. Синтез, хімічні перетворення, біологічна активність похідних орто-галогенбензойних, N-фенілантранілових кислот та 9-аміноакрадину : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук / О. О. Павлій. – Х., 2008. – 20 с.
8. Пат. на корисну модель 58813 Україна, МПК С07С229/58, А61К31/195. 3,5-дибром-N-(2'-карбокси-4',6'-дибромфеніл)антранілова кислота, що проявляє протиза-

- пальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С. Г., Мамедова Д. О., Яременко В. Д. та ін. ; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № 201011771 ; заявл. 04.10.10 ; опубл. 26.04.11, Бюл. № 8.
9. Пат. 79903 Україна, МПК С07С229/00, С07С229/18 А61К31/185. 5-бром-N-(2'-карбокси-4'-бромфеніл)антранілова кислота, яка проявляє анальгетичну, протизапальну, діуретичну активність / Ісаєв С. Г., Кобзар Н. П., Чикіна О. Л. та ін. ; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № 200600819 ; заявл. 30.01.06 ; опубл. 25.07.07, Бюл. № 8.
10. Пат. 91422 Україна, МПК С07229/58/, А61К31/196, А61Р29/00, А61Р31/10. 3-нітро-N-(3'-нітрофеніл)антранілова кислота, що проявляє протизапальну, анальгетичну, діуретичну та протигрибкову активність / Ісаєв С. Г., Зупанець І. А., Бризицький О. А. та ін. ; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – № 200813252 ; заявл. 17.11.08 ; опубл. 26.07.10, Бюл. № 14.
11. Поройков В. В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного / В. В. Поройков // Химия в России. – 1999. – № 2. – С. 8–12.
12. Синтез та біологічна активність 3-оксамоїлзаміщених N-фенілантранілових кислот / С. Г. Ісаєв, М. М. Сулейман, Л. В. Брунь [та ін.] // Фармац. часопис. – 2010. – № 1 (10). – С. 6–9.
13. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості анілідів нітрозаміщених N-фенілантранілових кислот / О.А. Бризицький, О. М. Свечнікова, С.Г. Ісаєв [та ін.] // Фармац. журн. – 2003. – № 1. – С. 56–60.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА, КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АРИЛАМИДОВ 3,5-ДИБРОМ-N-ФЕНИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. Мамедова, И. С. Гриценко, С. Г. Исаев, В. Д. Яременко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: осуществлен синтез новых ариламидов 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот. Строение и чистоту синтезированных соединений подтверждено данными элементного, ИК-, ПМР-спектрального, хроматографического анализа, встречным синтезом, качественными реакциями. С помощью программы PASS проведен компьютерный прогноз возможных видов биологической активности впервые синтезированных веществ среди ариламидов 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот. Экспериментально установлено, что синтезированные вещества проявляют бактериостатическую, фунгистатическую, противовоспалительную, анальгетическую, диуретическую, антидиуретическую активность. По классификации К. К. Сидорова, синтезированные вещества при внутрижелудочном введении относятся к классу малотоксичных соединений. Установлено ряд закономерностей "структура-активность-токсичность". Исследования свидетельствуют о перспективности поиска биологически активных веществ в данном ряде химических соединений.

Ключевые слова: синтез, ариламида 3,5-дибром-N-фенилантраниловых кислот, компьютерная программа прогноза спектра биологической активности PASS, фармакологическая активность.

THE METHODS OF SYNTHESIS, THE COMPUTER PROGNOSIS AND PHARMACOLOGICAL STUDIES OF ARYLAMIDES 3,5-DIBROMO-N-PHENYLANTHRANYLIC ACIDS

D. O. Mamedova, I. S. Hrytsenko, S. H. Isayev, V. D. Yaremenko

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the synthesis of new arylamides 3,5-dibromo-N-phenylanthranilyc acids was carried out. The structure and purity of synthesizing compounds was confirmed by element, IR-, PMR-spectral, chromatographic analysis, the counter synthesis and qualitative tests. With the program PASS there was held the computer prediction of possible types of pharmacological activity for the first time synthesizing compounds. It was experimentally established that the synthesized substances have bacteriostatic, fungistatic, antiinflammatory, analgesic, diuretic, antidiuretic activity. According to the classification of K. K. Sidorov, synthesized compounds with intragastric administration belong to a class of low-toxic compounds. It was established a number of laws, "Structure–activity–toxicity". Studies suggest about the prospects of finding pharmacologically active substances in the number of chemical compounds.

Key words: synthesis, arylamides 3,5-dibromo-N-phenylanthranilyc acids, computer program of prognosis of biological activity of spectrum, PASS pharmacological activity.

ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНОЇ БУДОВИ ЛИСТЯ ДУБА ЗВИЧАЙНОГО

©Д. І. Дмитрієвський, В. М. Кукіна, Т. В. Опрощанська

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено анатомічну будову листа дуба звичайного. Виявлено мікроскопічні діагностичні риси сировини, до яких належали: форма епідермальних клітин, топографія продихів і тип трихом, розміщення провідних тканин у центральній жилці та черешку.

Ключові слова: дуб, листя, анатомічна будова, діагностичні риси.

Вступ. Дуб звичайний *Quercus robur* L. (родина букові *Fagaceae*) – поширена деревинна рослина [1, 4]. Листя рослини широко використовують у народній медицині як антимікробний, в'яжучий, протизапальний, кровоспинний засіб [3, 4].

Останніми роками в Україні набуває популярності, завдяки своїй комплексній дії, густий екстракт із листя дуба черешчатого, який отримують на ЗАО «Фіторія» згідно з патентом під торговою маркою «Фітор» [6]. Препарати на основі екстракту листа дуба мають капіляррозміцнювальну, антиоксидантну, імуномодельовальну, радіопротекторну, протипухлинну дії [6, 7, 8]. В доступній нам літературі ми не зустріли відомостей щодо особливостей анатомічної будови цього виду сировини.

Мета роботи – вивчення анатомічної будови листа дуба звичайного з виявленням мікроскопічних діагностичних ознак сировини.

Методи дослідження. Серії сировини заготовили у 2010 році в дібровах Харківської області, Ботанічному саду НФаУ, м. Житомирі,

м. Алуці (АР Крим) у фазу повного розгортання листової пластинки. Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови листа дуба черешкового готували зі свіжозібраної, фіксованої (в суміші спирт-гліцерин-вода (1:1:1)) і висушеної (потім розмоченої) сировини. Анатомічну будову вивчали на препаратах з поверхні, поперечних, поздовжньо-радіальних та поздовжньо-тангентальних зрізах, які робили за загальноприйнятими методиками [2, 5]. Для роботи використовували світловий мікроскоп «БІОЛАМ ЛОМО» (Росія) при збільшенні у 200, 400 та 800 разів. Отримані дані фіксували цифровою фотокамерою OLYMPUS FE - 140 з наступною обробкою в програмі Adobe Photoshop CS3.

Результати й обговорення. Листя дорсивентрального типу будови, гіпостоматичне. Епідерма верхнього боку листової пластинки утворена прямостінними або ледь звивистостінними паренхімними, або незначно прозенхімними клітинами. Оболонки епідермальних клітин досить товсті і пористі. Опушення та продихи відсутні (рис. 1, а).

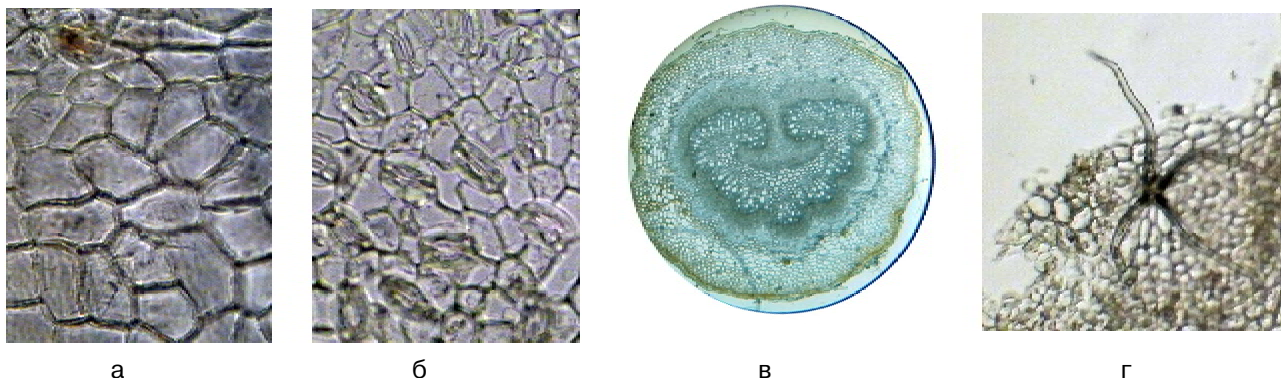


Рис. 1. Діагностичні ознаки листа дуба звичайного:

- а) фрагмент верхньої епідерми листової пластинки дуба звичайного; б) фрагмент нижньої епідерми листової пластинки дуба звичайного; в) черешок листа дуба звичайного на поперечному зрізі; г) пучковий волосок на епідермі черешка листа дуба звичайного.

Клітини епідерми нижнього боку листової пластинки не відрізняються від клітин верхнього боку. Присутня значна кількість продихів, які розташовані групами з декількох десятків. Тип продихового апарату аномоцитний, кількість біляпродихових клітин – 5 або 6 (рис. 1, б).

Центральна жилка вкрита епідермою без продихів, клітини прямиостінні, дуже дрібні, чотирикутні паренхімні – майже квадратні, незначно прозенхімні – прямокутні. Під епідермою розміщена коленхімотозна паренхіма. Центральну частину займають провідні тканини, розміщені колом. Ззовні, з боку флоєми, розташовані ділянки досить широко просвітної склеренхіми. В центрі центральної жилки присутня дрібноклітинна паренхіма.

Черешок на поперечному зрізі округлий без борозенки, вкритий дрібноклітинною епідермою без продихів, з опушенням (рис. 1, в). Опушення представлене переважно трихомами одного типу – дуже специфічні пучки волосків, утворені з 3–5 штук простих одноклітинних досить

довгих звивистих волосків (рис. 1, г). Характер розміщення опушення – рівномірно нещільний з усіх боків черешка.

Провідна система черешка представлена флоємою і ксилемою, що розміщені колом. В центрі можлива наявність центрального колатерального пучка. З боку флоєми присутнє майже суцільне кільце склеренхіми. Спорадично в паренхімі усіх складових листя (мезофіл листової пластинки, паренхіма центральної жилки та черешка) зустрічаються нечисленні дрібні друзи оксалату кальцію.

Висновки. 1. Вивчено анатомічну будову листя дуба звичайного і основні мікроскопічні діагностичні риси сировини, до яких належать: форма епідермальних клітин, топографія продихів та тип трихом, розміщення провідних тканин в центральній жилці і черешку.

2. Результати досліджень будуть використані при складанні проекту методів контролю якості (МКЯ) на нову рослинну сировину «Дуба звичайного листя».

Література

1. Кортиков В. Н. Полная энциклопедия лекарственных растений / В. Н. Кортиков, А. В. Кортиков. – Ростов-на-Дону, 2004. – 799с.
2. Основы микротехнических исследований в ботанике: справочное руководство / Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова, А. Г. Девятков [и др.] – М. : МГУ, 2000. – 127 с.
3. Практическая фитотерапия / Т. А. Виноградова, Б. Н. Гажев, В. М. Виноградов [и др.] – М. : ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 674 с.
4. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Magnoliaceae – Limoniaceae. – Л. : Наука, 1984. – С. 214 – 216.
5. Справочник по ботанической микротехнике: Основы и методы / [Р. П. Барыкина, Т. Д. Веселова,

А. Г. Девятков и др.]. – М. : МГУ, 2004. – 311 с.

6. Пат. 15750 України. 7 А23F 5/00. Спосіб отримання біологічно-активної концентрованої добавки з рослинної сировини «Фітор» / Кукіна В. М.; заявл. 17.01.2006; опубл. 17.07.2006, Бюл. №7.

7. Биологически активные искусственные гуминоподобные соединения / А. М. Бескровный, И. П. Котляренко, О. А. Сукачева [та ін.] // Научн. докл. высш. школы. Биол. наук. – 1979. – № 3. – С. 85–89.

8. Влияние биомоса на адаптивные реакции организма в условиях стрессовых воздействий / Л. А. Френкель, К. О. Блох, А. М. Бескровный [та ін.] // Перспективы биоорганической химии и создание новых лекарственных препаратов: тез. докл. Всесоюзн. симпозиум. – Рига, 1982. – С. 209–211.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ЛИСТА ДУБА ОБЫКНОВЕННОГО

Д. И. Дмитриевский, В. Н. Кукина, Т. В. Опрошанская

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено анатомическое строение листа дуба обыкновенного. Выделены диагностические микроскопические признаки сырья, к которым относились: форма эпидермальных клеток, топография устьиц и тип трихом, расположение проводящих тканей в центральной жилке и черешке.

Ключевые слова: дуб, лист, анатомическое строение, диагностические черты.

STUDY OF ANATOMIC STRUCTURE OF QUERCUS ROBUR

D. I. Dmytriyevskiy, V. M. Kukina, T. V. Oproshanska

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the anatomic structure of Quercus robur leaves has been studied. The diagnostic microscopic signs of raw material are distinguished: form of epidermal cells, topography of stomata and type of trichomes, location of conductive tissue in a central vein and petiole.

Key words: quercus, leaves, anatomic structure, diagnostic features.

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ АСКОРБІНОВОЇ ТА ВІЛЬНИХ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ТРАВІ РОЗХІДНИКА ЗВИЧАЙНОГО (GLECHOMA HEDERACEA (L.))

© С. М. Марчишин, М. С. Гарник, О. Б. Калушка

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Резюме: проведено вивчення якісного складу вільних органічних кислот у траві розхідника звичайного; встановлено наявність бензойної, яблучної, бурштинової та саліцилової кислоти. Визначено кількісний вміст суми вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти у надземній частині рослини.

Ключові слова: розхідник звичайний, органічні кислоти, аскорбінова кислота.

Вступ. Органічні кислоти – сполуки аліфатичного або ароматичного рядів, які характеризуються наявністю в молекулі однієї чи декількох карбоксильних груп. Вони поширені у рослинному світі, де накопичуються у значних кількостях, різноманітні за хімічною будовою та біологічною роллю. Невисокі концентрації органічних кислот чинять помітну стимулювальну дію на функцію травних залоз і синтетичну функцію печінки [2, 7, 9].

Серед аліфатичних кислот, що зустрічаються у рослинному світі, самостійне значення мають валеріанова, ізовалеріанова (седативної дії) та їхні похідні; серед гідроксикарбонових – яблучна й молочна, які виявляють протизапальну та послаблювальну дію, лимонна – є антидотом при отруєнні лугами та оловом, також використовують для ліквідації явищ ацидозу, бурштинова – стимулює синтез аденозинтрифосфорної кислоти [2, 5].

Також заслуговують на увагу кислоти ароматичного ряду. Бензойна кислота є антисептичним засобом, проявляє бронхолітичну дію та послаблює кашель; саліцилова кислота та її похідні – нестероїдні протизапальні засоби – при введенні в організм у вигляді відварів та настоїв не мають побічної дії, характерної для синтетичних аналогів. Похідні коричної кислоти виявляють протизапальну, легку жовчогінну та сечогінну, антимікробну дію [2, 6, 8].

Аскорбінова кислота (вітамін С) у хімічному відношенні являє собою суміш сполук – похідних L-гулонової кислоти. Вона бере участь у окисно-відновних реакціях, процесах вуглеводного обміну, згортанні крові, регенерації тканин, утворенні стероїдних гормонів, нормалізації проникності капілярів (разом з вітаміном Р – рутином), синтезі антитіл, інтерферонів, активує фагоцитоз, покращує дезінтоксикаційну функцію

печінки, покращує апетит, підвищує життєві сили організму [3].

Розхідник звичайний (*Glechoma hederacea* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини ясноткові (*Lamiaceae*). Інтерес до рослини зумовлений тим, що до складу трави входить комплекс сполук, якісний склад і кількісний вміст яких дозволяє розглядати її як джерело для створення лікарських препаратів та біологічно активних добавок. Окрім того, розхідник має достатню сировинну базу – поширений по всій території України та невибагливий до умов проростання.

На даний час встановлено, що траву розхідника звичайного застосовують як протизапальний, відхаркувальний, антисептичний, знеболювальний засіб. Галенові препарати розхідника підвищують апетит, активізують процес травлення, стимулюють обмін речовин; їх застосовують при захворюваннях дихальних шляхів (ларингіт, трахеїт, коклюш, бронхіальна астма, бронхіт, кровохаркання), шлунково-кишкового тракту (гастрит, холецистит, гепатит (особливо при неспецифічних хворобах печінки, що проявляються недостатнім виділення жовчі), набряках [4, 6].

Мета дослідження – вивчення вільних органічних кислот та аскорбінової кислоти у надземній частині розхідника звичайного.

Методи дослідження. Матеріалом для досліджень була трава розхідника звичайного, зібрана у травні 2011 року на території Вінницької та Тернопільської областей.

Визначення вільних органічних кислот проводили методом хроматографії у тонкому шарі сорбенту, використовуючи попередньо одержані екстракти [1, 5].

Дослідження проводили у таких системах розчинників:

1) 95 % етанол – хлороформ – концентрована розчин аміаку – вода (70:40:20:2);

2) 95 % етанол – концентрований розчин аміаку (16:4,5).

Хроматограми після хроматографування добре висушували і обробляли проявними реагентами. Як проявники використовували, у першому випадку, – 0,1 % розчин 2,6-дихлорфеноліндофенолу у 95 % етиловому спирті, спостерігаючи появу плям рожевого кольору на блакитному фоні; у другому – розчин бромкрезолового зеленого, органічні кислоти проявлялись у вигляді жовтих плям на синьому фоні. При дії на хроматограми парів аміаку протягом декількох секунд поліпшувалась контрастність

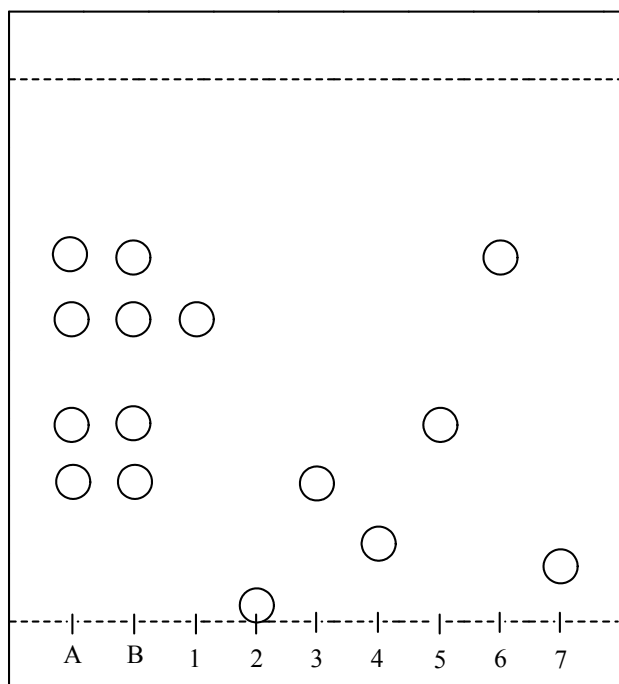


Рис. 1. Схема хроматограми вільних органічних кислот трави розхідника звичайного (система розчинників: 95 % етанол – хлороформ – концентрований розчин аміаку – вода (70:40:20:2)):

А – екстракт із трави, зібраної на території Тернопільської області; В – екстракт із трави, зібраної на території Вінницької області; органічні кислоти: 1 – бензойна кислота, 2 – щавлева кислота, 3 – яблучна кислота, 4 – винна кислота, 5 – бурштинова кислота, 6 – саліцилова кислота, 7 – лимонна кислота.

плям. Як свідки використовували бензойну, щавлеву, яблучну, винну, бурштинову, саліцилову та лимонну кислоти.

Визначення кількісного вмісту вільних органічних кислот в перерахунку на яблучну кислоту та аскорбінової кислоти проводили за методами, наведеними у ДФ XI СРСР [7].

Результати й обговорення. Результати досліджень представлені на рисунках 1 та 2, наведені у таблицях 1 та 2.

У обох досліджуваних об'єктах розхідника звичайного виявлено бензойну, яблучну, бурштинову та саліцилову кислоти.

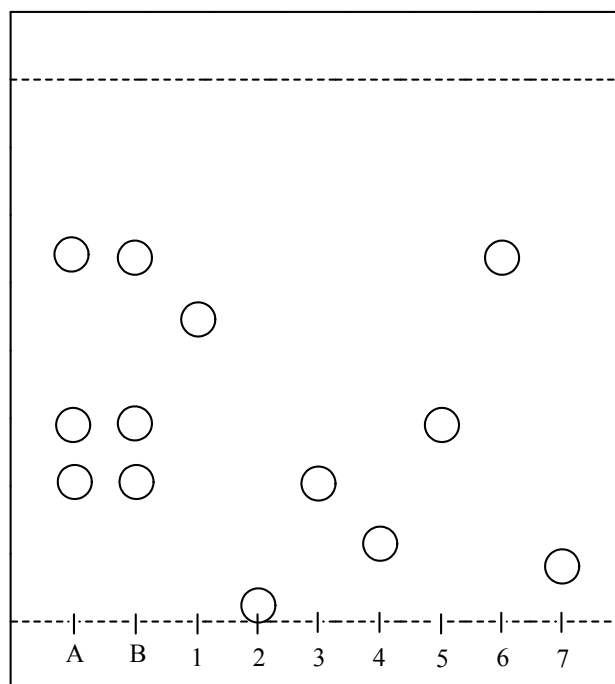


Рис. 2. Схема хроматограми вільних органічних кислот трави розхідника звичайного (система розчинників: 95 % етанол – концентрований розчин аміаку (16:4,5)):

А – екстракт із трави, зібраної на території Тернопільської області; В – екстракт із трави, зібраної на території Вінницької області; органічні кислоти: 1 – бензойна кислота, 2 – щавлева кислота, 3 – яблучна кислота, 4 – винна кислота, 5 – бурштинова кислота, 6 – саліцилова кислота, 7 – лимонна кислота.

Таблиця 1. Вміст органічних кислот у траві розхідника звичайного

Трава розхідника, заготовлена у Тернопільській області				Трава розхідника, заготовлена у Вінницькій області			
<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %
25,0	10,9	0,70	0,52	25,0	9,3	0,50	0,36
25,0	10,9	0,60	0,45	25,0	9,3	0,55	0,40
25,0	10,9	0,65	0,48	25,0	9,3	0,60	0,44
25,0	10,9	0,55	0,41	25,0	9,3	0,60	0,44
25,0	10,9	0,50	0,38	25,0	9,3	0,55	0,40

Таблиця 2. Вміст аскорбінової кислоти у траві розхідника звичайного

Трава розхідника, заготовлена у Тернопільській області				Трава розхідника, заготовлена у Вінницькій області			
<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %	<i>m</i> , г	<i>W</i> , %	<i>V</i> , мл	<i>X</i> , %
20,0	10,9	0,65	0,09	20,0	9,3	0,65	0,09
20,0	10,9	0,50	0,07	20,0	9,3	0,70	0,10
20,0	10,9	0,65	0,09	20,0	9,3	0,75	0,10
20,0	10,9	0,60	0,08	20,0	9,3	0,80	0,11
20,0	10,9	0,60	0,08	20,0	9,3	0,70	0,10

Кількісний вміст вільних органічних кислот у траві розхідника звичайного становить 0,38–0,52 % у си-
ровині, що заготовлена на території Тернопільсь-
кої області, та 0,36–0,44 % у траві, зібраній на Віннич-
чині; кількісний вміст аскорбінової кислоти стано-
вить 0,07–0,09 % та 0,09–0,11 % відповідно.

Висновки. 1. Проведено якісне та кількісне
визначення вільних органічних кислот у над-
земній частині розхідника звичайного.

2. Методом хроматографії у тонкому шарі сор-

бенту встановлено наявність у досліджуваній си-
ровині бензойної, яблучної, бурштинової та са-
лицилової кислот.

3. Визначено кількісний вміст вільних органі-
чних кислот та аскорбінової кислоти у траві роз-
хідника звичайного, заготовленій на Тернопіль-
щині та Вінниччині. Кількість органічних кислот
становить $(0,45 \pm 0,03)$ % та $(0,41 \pm 0,02)$ %, ас-
корбінової кислоти – $(0,08 \pm 0,004)$ % та $(0,1 \pm$
 $0,003)$ % відповідно.

Література

1. Ємельянова І. В. Вивчення якісного складу та дина-
міки накопичення вільних органічних кислот у веге-
тативних та генеративних органах гринделії розчепі-
реної / І. В. Ємельянова, В. М. Ковальов, С. В. Коваль-
ов [та ін.] // Фармацевтичний журнал. – 2009. – № 1.
– С. 80–83.
2. Кобзар А. Я. Фармакогнозія в медицині / А. Я. Коб-
зар. – Київ: Медицина, 2007. – 544 с.
3. Ковальов В. М. Фармакогнозія з основами біохімії
рослин / В. М. Ковальов, О. І. Павлій, Т. І. Ісакова ; за
ред. В. М. Ковальова. – Харків: Прапор, Вид-во НФаУ,
2000. – 703 с.
4. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин /
М. М. Сафонов. – Тернопіль: Навчальна книга. – Бог-
дан, 2008. – 384 с.
5. Челін Н. В. Дослідження вільних органічних кислот

та аскорбінової кислоти у листках, плодах та корене-
вищах і коренях любистку лікарського (*Levisticum*
officinale Koch.) / Н. В. Челін, С. М. Марчишин // Фар-
мацевтичний часопис. – 2010. – № 3. – С. 13-15.

6. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія / І. С. Чекман //

ТОВ «РАДА». – 2006. – С. 150.

7. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Об-
щие методы анализа. Лекарственное растительное
сырье / МЗ СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1989. –
408 с.

8. Лекарственное растительное сырье. Фармакогно-
зия / под. ред. Г. П. Яковлева, К. Ф. Блиновой. – Санкт-
Петербург: Спец Лит, 2004. – 766 с.

9. David L. Jones Organic acids in the rhizosphere – a
critical review // Plant and soil. – 1998. – №205. – P.
25 – 44.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СВОБОДНЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ КИСЛОТ И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ТРАВЕ БУДРЫ ПЛЮЩЕВИДНОЙ (*GLECHOMA HEDERACEA* (L.))

С. М. Марчишин, М. С. Гарник, Е. Б. Калушка

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского
Винницкий национальный университет имени Н. И. Пирогова

Резюме: изучен качественный состав свободных органических кислот травы будры плющевидной; установлено наличие бензойной, яблочной, янтарной и салициловой кислот. Установлено количественное содержание суммы свободных органических кислот и аскорбиновой кислоты в надземной части растения.

Ключевые слова: будра плющевидная, органические кислоты, аскорбиновая кислота.

INVESTIGATION OF FREE ORGANIC ACIDS AND CEVITAMIC ACID OF GROUND IVY HERB

S. M. Marchyshyn, M. S. Harnyk, O. B. Kalushka

*Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky
Vinnytsia National Medical University*

Summary: investigation of ground ivy herb on the presence of organic acids and cevitamic acid was conducted. Quantitative content of free organic acids and cevitamic acid in the ground ivy was determined.

Key words: ground ivy, free organic acids, cevitamic acid.

ВИВЧЕННЯ МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНИХ ОЗНАК ПАГОНІВ ТА ЛИСТЯ ВЕРБИ БІЛОЇ

©І. І. Тернинко, В. С. Кисличенко¹, О. П. Хворост¹

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено макро- та мікроскопічні дослідження пагонів і листя верби білої. Встановлено основні морфолого-анатомічні діагностичні ознаки, які будуть використані при розробці відповідних розділів МКЯ на рослину сировину верби.

Ключові слова: верба біла, макроскопічні ознаки, мікроскопічні ознаки, анатомічна будова.

Вступ. Рослини роду Верба (*Salix*) дуже поширені садово-паркові та декоративні культури, що з давніх-давен використовують у медицині. З понад 300 видів верб у науковій медицині широко використовують кору верби гостролистої, пурпурової та ламкої [5,8]. Раніше з листя верби гостролистої виробляли лютеолін-стандарт та цинарозид [5], а в Європі кора верби гостролистої та пурпурової входить до складу багатьох лікарських засобів, а саме комплексного фітозасобу Digestodoron® (Weleda SA, Франція), Bronchicum tea (Nattermann, Німеччина), Ассалікс (Bionorika, Німеччина) та ін. [10, 11].

Верба біла (вітла, ракита) *Salix alba* L. з родини Вербових *Salicaceae* – також важлива у фармакогностичному аспекті рослина з достатньою сировинною базою та великим досвідом застосування як в офіційній, так і в народній медицині. Кора верби білої проявляє протизапальну, знеболювальну, потогінну, жарознижувальну та антисептичну дію. Її використовують при ревматизмі, головному болю, простудних хворобах і т. ін. [2, 3, 7]. Входить до складу жовчогінних, потогінних та діуретичних зборів [4], проте в Україні рослина не офіційна. Зважаючи на широкий спектр біологічної активності і наявність достатньої сировинної бази, вважаємо, що вивчення рослинної сировини верби білої з метою введення її в офіційну медицину є перспективним.

Мета роботи – проведення морфолого-анатомічного вивчення пагонів та листя верби білої та встановлення діагностичних ознак для розробки відповідних розділів МКЯ на сировину.

Методи досліджень. Як об'єкти дослідження обрано пагони 1 року та листя верби білої, заготовлені у Луганській області в травні–серпні 2011 року.

Мікропрепарати для вивчення анатомічної будови готували зі свіжозібраної та фіксованої

сировини [1, 6, 9]. Препарати з поверхні, поздовжньо-радіальні, поздовжньо-тангентальні та поперечні зрізи вивчали за допомогою світлового мікроскопа «БІОЛАМ ЛОМО». Отримані дані фіксували цифровою фотокамерою «OLYMPUS FE – 140». Фотографії обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Adobe Photoshop C52».

Результати й обговорення. Результати дослідження наведені на рисунках 1–10.

Макроскопічні ознаки пагонів та листя верби. Молоді гілки гладенькі, на кінчиках сріблясто-пухнасті, гнучкі, іноді з пониклими кінцями. Колір світло-жовтий (рис. 1). Листки цілісні, чергові, ланцетні, загострені, пилчасті, 5–12 см завдовжки і 1–3 см завширшки, молоді – притиснутоопушені, з обох боків біло-сріблясті, дорослі – голі, біло-сріблясті зісподу, зверху світло-зелені, блискучі (рис. 2) .

Мікроскопічні ознаки будови листя верби. Листкова пластинка дорсивентрального типу будови, амфістоматична.

Верхня епідерма з продихами та без трихом, складалася з базових клітин, що різнилися за розмірами та були прямо- та тонкостінними, багатокутними, найчастіше – 4–7-кутними. Кількість біляпродихових клітин у більшості випадків становила 4–7. Продихи аномоцитного типу (рис. 3).

Нижня епідерма мала значну кількість продихів, що відрізнялися між собою за розмірами майже вдвічі. Тип продихового апарату аналогічний верхній епідермі – аномоцитний. Кількість біляпродихових клітин найчастіше становила 4–5. Базові клітини нижньої епідерми різні за розмірами, відрізнялися від клітин верхньої епідерми меншою прямоствінністю та більш вираженою зігнутоствінністю (рис. 4).

Епідерма над жилкою дрібноклітинна. Клітини переважно прозенхімні прямоствінні, у більшості



Рис. 1. Пагін верби білої.



Рис. 2. Листок верби білої.

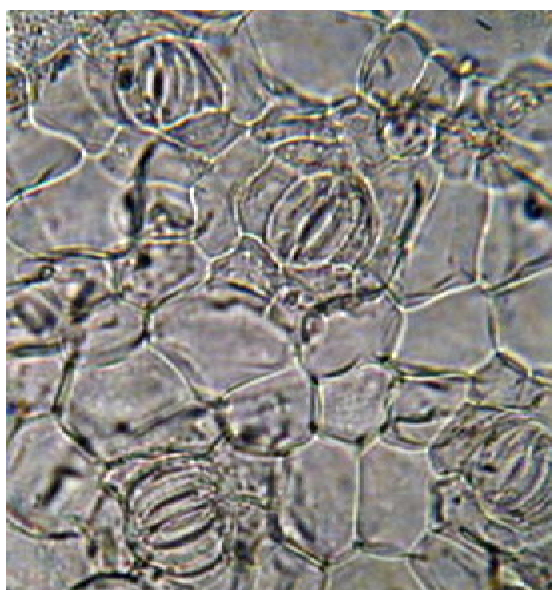


Рис. 3. Верхня епідерма листової пластинки верби (препарат з поверхні).

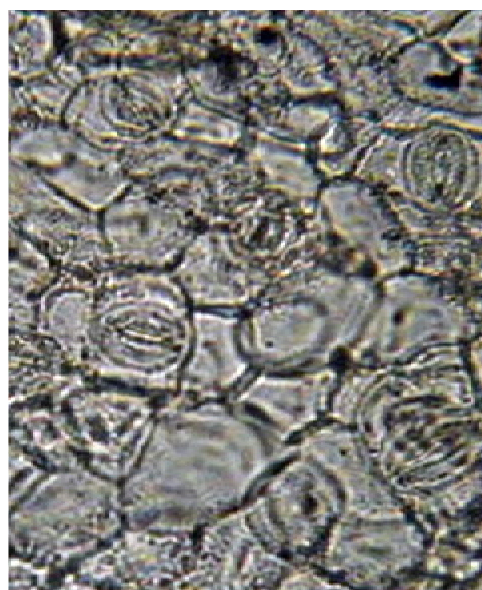


Рис. 4. Нижня епідерма листової пластинки верби (препарат з поверхні).

4-кутні, зрідка паренхімні – квадратні. Продихи та трихоми відсутні (рис. 5).

Центральна жилка на поперечному зрізі еліптична (рис. 6). Механічні тканини слабо розвинені. Коленхіматозна тканина пухкого типу, розміщена субепідермально суцільним шаром. Склеренхіма, що супроводжувала провідні тканини, розташована переривчастими ділянками та складалася з клітин із слабко потовщеними оболонками. Провідні тканини розміщені суцільними шарами, що утворювали за контурами зплющений еліпс. В центральній частині еліпса розмістилися дрібноклітинна паренхіма. Присутні повітряні порожнини, що взагалі характерно для гігрофітів. Повітряні порожнини зустрілися з обох боків центральної жилки безпосередньо під коленхіматозною тканиною.

Черешок. Епідерма без продихів утворена досить товстостінними клітинами паренхімної форми як

прямо-, так й зігнуто-стінними. Розміри та форма клітин різноманітні, найчастіше 4-кутна, зрідка 3,5-кутна (рис. 7). Спостерігалася незначна зморшкуватість кутикули без певної орієнтації зморшок.

На поперечному зрізі черешок злегка зплющений в горизонтальному напрямку, з верхнього боку майже плоский, з нижнього – округлий (напівкулястий) (рис. 8). Черешок однопучковий з колоподібним розташуванням провідних тканин. Для анатомічної будови черешка, як і для центральної жилки, характерна незначна розвиненість механічних тканин і наявність повітряних порожнин в коровій частині. Коленхіматозний шар, що розташований під епідермою, складався з дрібних клітин з рівномірно потовщеними оболонками. Склеренхіма майже не розвинена.

Пагін. *Епідерма* складалася з прямо-стінних товстостінних клітин з пористими оболонками



Рис. 5. Епідерма над жилкою листкової пластинки верби (препарат з поверхні).

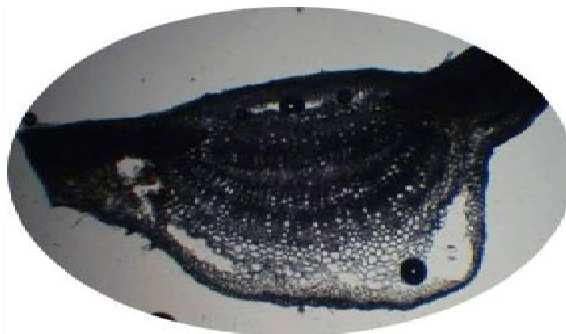


Рис. 6. Центральна жилка листкової пластинки верби на поперечному зрізі.

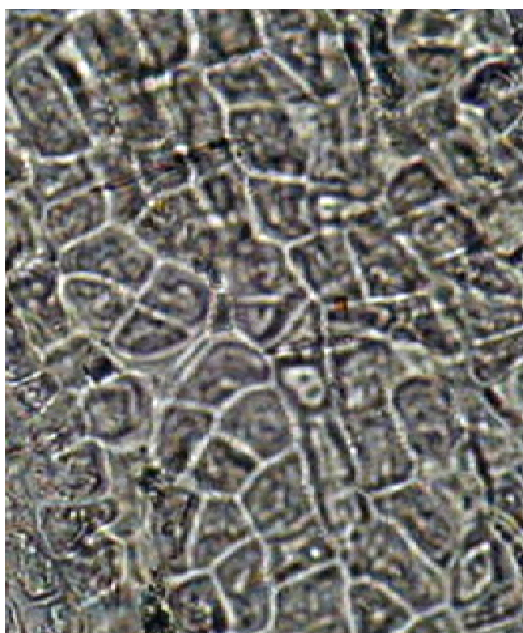


Рис. 7. Епідерма черешка листа верби (препарат з поверхні).

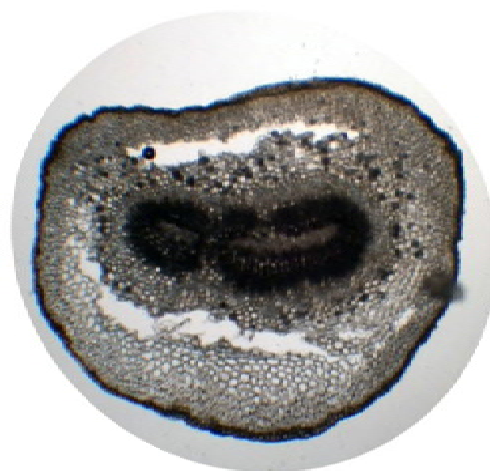


Рис. 8. Черешок листа верби на поперечному зрізі.

світло-жовтого кольору, переважно 4-кутних (рис. 9).

На поперечному зрізі пагін борозенчастий. Під декількома шарами перидерми розміщена пластинчаста коленхіма (до 5–6 шарів).

У коровій паренхімі субколенхіматозно розташовані в декілька шарів різні за формою повітрянні порожнини. Склеренхіма розміщена

над флоємою. Окремі ділянки дрібноклітинної склеренхіми чергувалися в радіальному напрямку з повітрянними порожнинами, які менші за розмірами, ніж ті, що розміщені в коровій паренхімі. Ксилема розсіяно-судинного типу. Серцевина 5-кутна, представлена тонкостінними, різними за розмірами паренхімними клітинами (рис. 10).

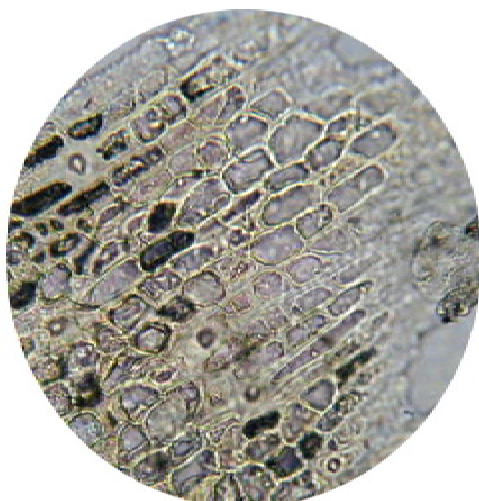


Рис. 9. Покривна тканина пагону 1-го року верби (препарат з поверхні).

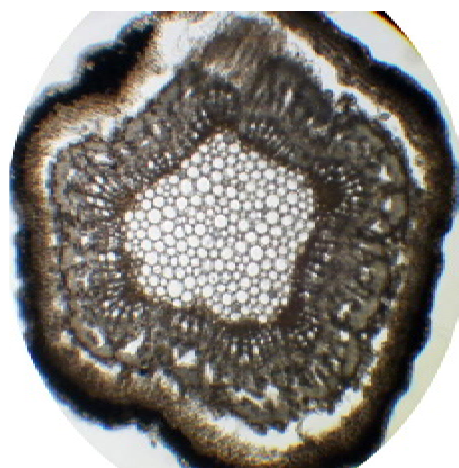


Рис. 10. Пагін верби 1-го року на поперечному зрізі.

Висновок. Проведено макро- та мікроскопічне вивчення пагонів та листя верби білої та встановлено морфологічні та анатомічні діагно-

стичні ознаки, що можуть бути використані при розробці проектів методів контролю якості (МКЯ) на сировину верби.

Література

1. Барыкина Р. П. Справочник по ботанической микротехнике. Основы и методы / Р. П. Барыкина – М. : Изд-во МГУ, 2004. – 312 с.
2. Гродзінський А. М. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / А. М. Гродзінський. – К. : „Українська Радянська Енциклопедія” ім. М. П. Бажана. Український виробничо-комерційний центр „Олімп”. – 1992. – 544 с.
3. Ива белая - *Salix alba* L. Аналитический обзор / Зюзук Б. М. [и др.] // Провизор. – 2005. – № 16. – С. 27–29.
4. Ива белая – биологически активные вещества, свойства и применение / Шиков А. Н. [и др.] // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 8 Международного съезда «Фитофарм – 2004» (Миккели, 21–23 июня 2004). – СПб., 2004. – С. 507–512.
5. Лекарственное растительное сырье. Фармакогно-

- зия: учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева и К. Ф. Блиновой. – СПб. : СпецЛит, 2004. – 765 с.
6. Основы микротехнических исследований в ботанике: справочное руководство / Р. П. Барыкина [и др.] – М. : Изд-во МГУ, 2000. – 127 с.
7. Системная фитотерапия: учеб. пособие для студентов вузов / под ред. В. С. Кисличенко, А. В. Зайченко, И. А. Журавель. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2008. – 256 с.
8. British Pharmacopoeia. – Vol. IV. – London: HMSO, 2009. – 714 p.
9. Dashke W. V. Methods in Plant Electron Microscopy and Cytochemistry / W. V. Dashek – N.Y. Humana Press, 2000. – 301p.
10. Компендиум 2010 [Електронний ресурс]: Справочное издание о лекарственных препаратах 2010. – Режим доступа: <http://www.compendium.com.ua>
11. Weleda Digestodoron Drops [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <http://www.paylesspharmacy.co.nz>

ИЗУЧЕНИЕ MORFOLOGO-ANATOMICHESKIH ПРИЗНАКОВ ПОБЕГОВ И ЛИСТЬЕВ ИВЫ БЕЛОЙ

И. И. Тернинко, В. С. Кисличенко¹, О. П. Хворост¹

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено макро- и микроскопические исследования побегов и листьев ивы белой. Установлено основные морфолого-анатомические диагностические признаки, которые будут использованы при разработке соответствующих разделов МКК на растительное сырье ивы.

Ключевые слова: ива белая, макроскопические признаки, микроскопические признаки, анатомическое строение.

STUDYING OF MORPHOLOGO-ANATOMIC SIGNS OF BROWSE AND LEAVES OF THE WILLOW WHITE

I. I. Ternynko, V. S. Kyslychenko¹, O. P. Khvorost¹

SI «Luhansk State Medical University»

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: there were conducted the macro- and microscopic researches of browse and leaves of a willow white. There were determined the basic morfologo-anatomic diagnostic signs which will be used by working out of corresponding sections of the Methods of quality monitoring on vegetative raw materials of a willow.

Key words: a willow white, macroscopical signs, microscopic signs, an anatomic structure.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. В. М. Ковальовим

УДК 582.929.4:577.124.4

ВИВЧЕННЯ ВОДОРОЗЧИННИХ ПОЛІСАХАРИДІВ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО

© Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, М. Б. Чубка

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: наведено результати якісного і кількісного вивчення полісахаридів та відновлювальних моносахаридів у лікарській рослинній сировині чебрецю повзучого.

Ключові слова: чебрець повзучий, водорозчинні полісахариди, гравіметрія, спектрофотометрія.

Вступ. За даними різних джерел, чебрець повзучий (*Thymus serpyllum*) родини Губоцвіті (*Lamiaceae*) містить флавоноїди, амінокислоти, дубильні речовини, фенолокіслоти, ефірну олію, які у комплексі зумовлюють різносторонню фармакологічну активність [1, 2]. Лікарські засоби, зареєстровані на основі чебрецю, містять його екстракти, отримані за допомогою різних екстрагентів (вода, водно-спиртові розчини): Стоптусин фіто (рідкий спиртовий екстракт), Гербіон сироп первоцвіту (водний екстракт), Бронхіал плюс з алтеєю, чебрецем і вітаміном С (рідкий спиртовий екстракт), Пертусин (рідкий спиртовий екстракт), Пекторал (спиртовий екстракт чебрецю) тощо. Кожен з виробників, вибираючи той чи інший екстрагент, керувався завданням вилучення певних БАР, які, на його думку, найефективніше діяли б при захворюваннях верхніх дихальних шляхів [3].

Якість трави чебрецю, за вимогами Державної фармакопеї України, регламентується вмістом ефірної олії та її компонентів [4]. Попередніми дослідженнями встановлено, що у витягах із трави чебрецю, отриманих за допомогою води і розчинів з низькими концентраціями спирту, наявні полісахариди [5]. У доступних літературних джерелах немає відомостей про полісахариди чебрецю повзучого, оскільки його сировина завжди позиціонувалась як ефірно-олійна і об'єктом різноманітних досліджень була ефірна олія, а окремі роботи стосувались вивчення флавоноїдного складу [6]. Досвід ефективного застосування готових лікарських засобів на основі чебрецю, отриманих при використанні низьких концентрацій спиртів або води як екстрагентів, настановлює на пошук інших класів БАР, відповідальних за муколітичну дію і присутніх у траві. Полісахариди за природою є гідрофільним класом сполук і мають муколітичну та секретолітичну та інші види активності [7, 8].

Тому метою нашої роботи було дослідження складу і вмісту полісахаридів у сировині чебрецю повзучого.

Методи дослідження. Для дослідження використовували ЛРС різних серій Житомирської ФФ «Ліктрави» (с. 61010; с. 40810; с. 30111) та дикорослі зразки сировини, зібрані у різних регіонах.

Вивчали фракцію водорозчинних полісахаридів. Водне вилучення з трави чебрецю повзучого, яке містить цю фракцію полісахаридного комплексу, отримували після попереднього знежирення сировини хлороформом і вилучення поліфенольних сполук 96 % спиртом.

Вивчення якісного складу полісахаридів у водорозчинному полісахаридному комплексі проводили, виконуючи якісні реакції, а моносахариди, отримані після гідролізу, досліджували методом тонкошарової хроматографії. Хроматографічні дослідження проводили на хроматографічних пластинках Silica gel 60 F₂₅₄ ("Merck", Німеччина) з використанням рухомої фази вода Р – ацетонітрил Р (15:85) та обробкою пластин розчином тимолу (0,5 г тимолу, 0,5 мл кислоти сірчаної Р, 95 мл 96 % спирту). Як свідки застосовували стандартні зразки глюкози, фруктози, арабінози, ксилози, рамнози, галактози, глюкуронової і галактуронової кислот.

Кількісне визначення полісахаридів у сировині та в рідкому екстракті чебрецю повзучого проводили гравіметрично, а вміст відновлюючих моносахаридів спектрофотометрично [9, 10].

Результати й обговорення. Отримання водного вилучення з трави чебрецю повзучого проводили за такою методикою.

10 г (точна наважка) подрібненої сировини поміщали у конічну колбу місткістю 200 мл з притертим шліфом, додавали 100 мл хлороформу і нагрівали зі зворотним холодильником 1 год на киплячій водяній бані. Після охолодження хлороформної витяжки її відкидали, а шрот висували на повітрі. Шрот поміщали у конічну колбу місткістю 200 мл, додавали 100 мл 96 % спирту і нагрівали зі зворотним холодильником на киплячій водяній бані протягом 1 год. Після охо-

лодження спиртове вилучення відкидали, шрот висушували до повітряно-сухого стану, поміщали у конічну колбу місткістю 200 мл, додавали 100 мл води Р та нагрівали зі зворотним холодильником на киплячій водянній бані 3 год. Водне вилучення фільтрували в мірну колбу на 100 мл, шрот віджимали, промивали колбу водою Р, додаючи отримані розчини до фільтрату та доводячи об'єм фільтрату до позначки водою Р. Одержаний фільтрат аналізували на вміст полісахаридів [10], а після осадження полісахаридів та їх гідролізу спектрофотометрично визначали вміст відновлюючих моносахаридів.

При вивченні якісного складу моносахаридів проводили осадження комплексу водорозчинних полісахаридів з водного вилучення трави 96 % спиртом (співвідношення водне вилучення – спирт 1:3). Одержаний водорозчинний полісахаридний комплекс чебрецю повзучого є аморфним осадом світло-сірого з коричневим відтінком забарвлення, розчинним у воді та нерозчинним в органічних розчинниках. За результатами якісних реакцій з розчином Люголя, 1 % розчином заліза (III) хлориду, 10 % розчином купруму сульфату та натрію гідроксиду слід зробити висновок про відсутність крохмалю, фенольних сполук і пептидів у досліджуваному комплексі.

Внаслідок кислотного гідролізу досліджуваного полісахаридного комплексу в присутності кислоти сірчаної при нагріванні на киплячій водянній бані протягом 1 год отримано кислий розчин моносахаридів, який нейтралізували барій карбонатом до нейтральної реакції за універсальним індикаторним папірцем, після чого суміш центрифугували і піддавали дослідженню надосадову рідину.

Для якісного вивчення отриманих після гідролізу моносахаридів використали ряд якісних реакцій і хроматографічне дослідження. Якісною реакцією з 0,5 % розчином карбазолу виявлено у складі полісахаридів кислі моносахариди, а реакцією з реактивом Фелінга відновлюючі моносахариди.

У результаті хроматографічних досліджень встановлено присутність фруктози, глюкози, арабінози, ксилози і рамнози, а також кислоти галактуронової у складі водорозчинного поліса-

харидного комплексу чебрецю повзучого. За співвідношенням розміру та інтенсивності забарвлення плям на хроматограмах було зроблено висновок, що переважаючим моносахаридом є фруктоза, а з відновлюючих моносахаридів – глюкоза, тому в подальшому розрахунки вмісту відновлюючих моносахаридів проводили в перерахунку на цю речовину.

При гравіметричному визначенні вмісту полісахаридів застосовували нижче представлену методику, яка була адаптована нами для аналізу полісахаридів чебрецю повзучого.

Методика гравіметричного визначення вмісту полісахаридів.

20,0 мл отриманого водного витягу поміщають у стакан місткістю 200 мл, додають 60 мл 96 % спирту Р, перемішують і нагрівають на водянній бані при температурі 30 °С протягом 5 хв. Витримують 1 год і фільтрують під вакуумом через скляний фільтр ПОР 16, попередньо висушений при температурі 100–105 °С до постійної маси. Осад кількісно переносять на фільтр за допомогою 15 мл суміші вода Р – 96 % спирт Р (1:2) і послідовно промивають 10 мл 96 % спирту Р, 15 мл ацетону Р та 15 мл етилацетату Р. Фільтр з осадом сушать на повітрі, потім висушують при температурі 100 – 105 °С до постійної маси, охолоджують в ексикаторі і зважують.

Вміст полісахаридів, у перерахунку на суху сировину, у відсотках розраховують за формулою:

$$X = \frac{m_0 \cdot 100 \cdot 100}{20 \cdot m_{\text{нав}} \cdot (100 - W)} \cdot 100,$$

де m_0 – маса осаду після висушування, г;
 $m_{\text{нав}}$ – маса наважки сировини, взятої для аналізу, г;

W – вміст води в сировині, %.

Результати проведених гравіметричних досліджень різних зразків трави чебрецю повзучого наведено у таблиці 1.

Кількісне визначення відновлюючих моносахаридів проводили з використанням фотометричної реакції відновлення пікринової кислоти до пікрамінової, методика визначення представлена нижче.

Таблиця 1. Вміст водорозчинних полісахаридів у лікарській рослинній сировині чебрецю повзучого

Об'єкт дослідження	Вміст, %
Житомирська ФФ «Ліктрави» с. 61010	8,44 ± 0,03
Житомирська ФФ «Ліктрави» с. 30111	6,23 ± 0,03
Житомирська ФФ «Ліктрави» с. 40810	5,67 ± 0,02
Дикоросла сировина, Тернопільська область, Гусятинський район	6,53 ± 0,03
Дикоросла сировина, Львівська область, Сколівський район	4,56 ± 0,03
Дикоросла сировина, Львівська область, Самбірський район	4,51 ± 0,02

Методика кількісного визначення вмісту відновлюючих моносахаридів.

10,0 мл отриманого водного витягу поміщають у центрифужну пробірку місткістю 50 мл, додають 30 мл 96 % спирту Р, перемішують і нагрівають на водяній бані при температурі 30 °С протягом 5 хв. Витримують 1 год, вміст центрифугують, надосадову рідину відкидають, а осад переносять за допомогою 5,0 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р та 5,0 мл води Р у конічну колбу місткістю 50 мл зі шліфом та нагрівають впродовж 1 год зі зворотним холодильником на киплячій водяній бані. Колбу з вмістом охолоджують, поміщають в колбу невеликий шматок паперу конго і додають по краплях 40 % розчин натрію гідроксиду до почервоніння паперу, потім додають по краплях кислоту хлористоводневу розведену до посиніння паперу, а потім по краплях 10 % розчин натрію гідроксиду до почервоніння паперу. Отриманий розчин кількісно переносять за допомогою води Р в мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою Р до позначки, перемішують і фільтрують, відкидаючи перші 5 мл фільтрату (розчин А).

Випробуваний розчин. 1,0 мл 1 % розчину кислоти пікринової поміщають в плоскодонну колбу місткістю 25 мл, додають 3,0 мл 20 % розчину натрію карбонату і 1,0 мл розчину А. Колбу з вмістом витримують на киплячій водяній бані протягом 10 хв, потім охолоджують до кімнатної температури. Вміст колби кількісно переносять за допомогою води Р у мірну колбу місткістю 25 мл і доводять об'єм розчину водою Р до позначки.

Розчин стандартного зразка глюкози. 0,14 г (точна наважка) стандартного зразка глюкози (Fluka), висушеної при температурі від 100 до 105 °С до постійної маси, поміщають в мірну колбу місткістю

100 мл, розчиняють у 50 мл води Р, доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують. 10,0 мл одержаного розчину поміщають в мірну колбу місткістю 25 мл, доводять об'єм розчину водою Р до позначки і перемішують.

Розчин порівняння. 1,0 мл 1 % розчину кислоти пікринової, 3,0 мл 20 % розчину натрію карбонату і 1,0 мл розчину стандартного зразка глюкози, оброблений аналогічно досліджуваному розчину, починаючи зі слів: «Колбу з вмістом витримують...».

Компенсаційний розчин. 1,0 мл 1 % розчину кислоти пікринової, 3,0 мл 20 % розчину натрію карбонату і 1,0 мл води Р, оброблений аналогічно досліджуваному розчину, починаючи зі слів «Колбу з вмістом витримують...».

Оптичну густину випробуваного розчину і розчину порівняння вимірюють при довжині хвилі 460 нм відносно компенсаційних розчинів для кожного з розчинів відповідно.

Вміст відновлюючих моносахаридів в сировині, у відсотках, в перерахунку на глюкозу, розраховують за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0}{A_0 \cdot m_{\text{нав}}} \cdot 100,$$

де A_x – оптична густина випробуваного розчину;

A_0 – оптична густина стандартного зразка глюкози;

m_0 – маса наважки стандартного зразка глюкози, г;

$m_{\text{нав}}$ – маса наважки сировини, г.

Результати проведених спектрофотометричних досліджень різних зразків трави чебрецю повзучого наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вміст відновлюючих моносахаридів у лікарській рослинній сировині чебрецю повзучого

Об'єкт дослідження	Вміст, %
Житомирська ФФ «Ліктрави» с. 61010	1,09 ± 0,03
Житомирська ФФ «Ліктрави» с.40810	1,16 ± 0,02
Житомирська ФФ «Ліктрави» с. 20111	1,28 ± 0,02
Дикоросла сировина Тернопільська область, Гусятинський район	1,35 ± 0,03
Дикоросла сировина, Львівська область, Сколівський район	0,86 ± 0,03
Дикоросла сировина, Львівська область, Самбірський район	0,92 ± 0,02

Як видно з отриманих результатів, кількісний вміст полісахаридів і відновлюючих моносахаридів у сировині різних серій дещо відрізняється, що можна пояснити кліматичними умовами зростання та висушування ЛРС. Враховуючи, що для виробництва ГЛЗ з трави чебрецю повзучого окремі виробники застосовують воду, слід переглянути підходи до стандартизації цієї ЛРС та

технології його екстрактів. Проведене дослідження показало, що сировина чебрецю повзучого багата на полісахариди і відновлюючі моносахариди, що потребує подальшого їх вивчення з метою випробування їхньої біологічної активності.

Висновки. 1. Кількісний вміст полісахаридів у траві чебрецю різних серій коливається у широких межах 4 – 8 %, а відновлюючих моносахаридів

ридів, незначно відрізняється один від одного 0,8 – 1,4 %. Зважаючи на високий вміст полісахаридів необхідно переглянути показники і критерії стандартизації трави чебрецю повзучого.

Література

1. Перспективы использования растительных полисахаридов в качестве лечебных и лечебно – профилактических средств / [Н. А. Криштанова, М. Ю. Сафонова, В. Ц. Болотова и др.] // Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 212–221.
2. Питання введення до Державної Фармакопеї України монографії «Чебрець повзучий» / [Е. Е. Котова, Н. І. Тихоненко, А. Г. Котов та ін.] // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 30–35.
3. Зарівна Н. О. Аналіз ринку лікарських засобів на основі чебрецю звичайного / Н. О. Зарівна, Л. В. Вронська, М. М. Михалків // Фармацевтичний часопис. – 2010. – № 4. – С. 59–63.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково – експертний фармакопейний центр» – 1-ше вид.- Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Науково – експертний фармакопейний центр», 2009. – 233 с.
5. Зарівна Н. О. Вивчення динаміки складу і вмісту полісахаридів в рідких екстрактах чебрецю / Н. О. За-

ривна, Л. В. Вронська // Актуальні питання сучасної медицини: міжнар. наук. – практ. гонф., 12-14 жовтня 2011р. : тези доповідей. – Київ, 2011. – С. 463.

6. Толоч А. Я. Порівняльний аналіз фенольних сполук в екстрактах чебрецю / А. Я. Толоч, Н. Р. Батура // Вісник Запорізького держ. ун-ту. – 1998. – № 1. – С. 161–171.
7. Rashmi Srivastava. Bioactive polysaccharides from plants / Rashmi Srivastava, Dinesh K. Kulshreshtha // Phytochemistry. – 1989. – V. 28, № 11. – P. 2877–2883.
8. Stella Rovio. Determination of monosaccharide composition in plant fiber materials by capillary zone electrophoresis / Stella Rovio, Helena Simolin, Krista Koljonen, Heli Siren // J. of Chromatography A. – 2008. – V. 1185, № 1. – P. 139–144.
9. Мухамедова М. Ш. Изучение полисахаридов корней *Althaea nudiflorae* L. / М. Ш. Мухамедова, А. К. Ганиев // Провизор. – 2004. – № 2. – С. 33–34.
10. Практикум по фармакогнозии / под ред. В. Н. Ковалева. – Х. : Золотые страницы, 2003. – С. 40–45.

ИЗУЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИСАХАРИДОВ ЧАБРЕЦА ПОЛЗУЧЕГО

Н. О. Заривна, Л. В. Вронська, М. Б. Чубка

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: приведены результаты качественного и количественного изучения полисахаридов и восстанавливающих моносахаридов в лекарственном растительном сырье чабреца ползучего.

Ключевые слова: чабрец ползучий, водорастворимые полисахариды, гравиметрия, спектрофотометрия.

THE STUDY OF WATER-SOLUBLE POLYSACCHARIDES OF WILD THYME

N. O. Zarivna, L. V. Vronska, M. B. Chubka

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the results of qualitative and quantitative study of polysaccharides and reducing sugars in the wild thyme herbal substance are shown.

Key words: wild thyme, water-soluble polysaccharides, gravimetry, spectrophotometry.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 577.115.3:582.683.2

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЛІПІДІВ ТРАВИ ГРИЦИКІВ ЗВИЧАЙНИХ

©Ю. С. Колісник, В. С. Кисличенко, В. Ю. Кузнєцова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: методом газорідинної хроматографії визначено жирнокислотний склад ліпідів трави грициків. Ідентифіковано 13 жирних кислот, з яких 70,86 % складають ненасичені кислоти.

Ключові слова: жирні кислоти, грицики звичайні.

Вступ. Трава грициків як лікарський засіб відома з давніх часів. Її застосовують для зупинки різних внутрішніх кровотеч, вона знижує артеріальний тиск, посилює виділення сечі, має в'язучий ефект [2, 3].

Настій грициків приймають при захворюваннях печінки, нирок, сечового міхура, печінкових кольках, проносах, лихоманці та як кровоспинний засіб при різних внутрішніх, а особливо, післяпологових кровотечах [5,7].

Зовнішньо настій трави грициків застосовують при забоях, запаленнях сухожилів, легких пораненнях та ушкодженнях шкіри.

На даний час водні настої трави грициків застосовують, головним чином, при внутрішніх кровотечах [1].

Трава грициків містить вітамін К, кумарини, флавоноїди та інші біологічно активні сполуки. Мета роботи – вивчення жирнокислотного складу ліпідів трави грициків звичайних [4, 6].

Методи дослідження. Об'єктом нашого дослідження була трава грициків, заготовлена навесні цього року у Харківській області. Для аналізу суху подрібнену сировину (траву) екстрагували гексаном, після чого отриману витяжку концентрували у вакуумі до повного видалення розчинника.

Визначення жирнокислотного складу ліпідів проводили методом газорідинної хроматографії на газорідинному хроматографі «Хром-5». Умови хроматографування: стальна колонка розміром 250×0,3 см, стаціонарна фаза хроматон, газ-носії-нітроген, швидкість потоку нітрогену і

гексану – 25 мл/хв, температура розділення – 186 °С, інжектора – 190 °С, детектора – 190 °С. Аналіз проводили на полярних нерухомих фазах типу ПЕГ (поліетиленгліколь) з попередньою підготовкою зразка екстракту. Шляхом метилювання жирних кислот з метою отримання низькокиплячих летких похідних. Для цього 1,0 г ліпофільної фракції розчиняли у 10 мл петролейного етеру (70–100 °С) і двічі обробляли 5 мл 10 % розчину калію гідроксиду. Екстракти об'єднували і нейтралізували 1% водним розчином кислоти хлористоводневої до кислої реакції середовища (рН= 5,0 – 5,5) за універсальним індикатором. Водний розчин обробляли діетиловим етером до 10 мл, органічні фази об'єднували, сушили безводним кристалічним натрію сульфатом і відганяли етер і розчиняли у 20 мл безводного метанолу, підкисленого хлористоводневою кислотою. Після закінчення процесу метилювання реакційну суміш випарювали до сухого залишку, який розчиняли у мінімальній кількості циклогексану та аналізували на газорідинному хроматографі.

Відсотковий вміст кожного з компонентів розраховували за відношенням площі піків кожної кислоти на хроматографі до сумарної площі піків усіх компонентів. Для ідентифікації кислот проводили порівняння показників часу утримання піків метилових етерів і стандартної суміші [1].

Результати й обговорення. Вміст жирних кислот визначали у відсотках від суми. Результати дослідження представлено в таблиці 1. Було ідентифіковано 13 жирних кислот.

Таблиця 1. Жирнокислотний склад ліпідів трави грициків звичайних

Жирна кислота	Вміст, %
лауринова	2,55
міристинова	1,29
міростолейнова	–
неідентифікована кислота	0,45
пальмітинова	16,76

Жирна кислота	Вміст, %
пальмітинолеїнова	1,34
стеаринова	5,39
олеїнова	10,46
лінолева	19,70
неідентифікована кислота	1,24
ліноленова	24,39
гондоїнова	14,95
бегенова	0,20
ерукова	0,02
неідентифікована кислота	0,78
лігноцеринова	0,48
сума неідентифікованих кислот	2,47
сума насичених жирних кислот	26,67
сума ненасичених жирних кислот	70,86

Таким чином, в результаті дослідження встановлено, що в траві грициків основні жирні кислоти представлені олеїновою, лінолевою, ліноленовою, міристиновою, пальмітиновою і стеариновою, з яких переважають ненасичені кислоти – олеїнова, лінолева і ліноленова кислоти. Сума ненасичених жирних кислот складає 70,86 %.

Висновки. 1. Методом газорідинної хрома-

тографії досліджено жирнокислотний склад ліпідів трави грициків, ідентифіковано 13 найбільш інформативних жирних кислот.

2. Основними компонентами жирнокислотного складу трави грициків є олеїнова, лінолева, ліноленова, міристинова, пальмітинова і стеаринова кислоти.

3. У траві грициків переважають ненасичені жирні кислоти. Їх вміст сягає 70,86 %.

Література

1. Тернинко І. І. Вивчення жирнокислотного складу рослин з родини Аріасеae / І. І. Тернинко, В. С. Кисличенко // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 19, № 5. – С. 194–196.
2. Bekker N.P. Lipids of the aerial part of *Capsella bursa-pastoris* / N.P. Bekker, A.I. Glushenkova // Chemistry of Natural Compounds. – 2002. - № 38. - P.610-611.
3. Brock A. Brassicaceae contain nortropaine alkaloids / A. Brock, R Paschke, M. Koch // Phytochemistry. – 2006. – № 67 – P. 2050–2057.
4. Deans S. G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils / S. G. Deans // Journal of Applied Microbiology. – 2000. – № 88. – P. 308–316.
5. Goun E. A. Anticancer and antithrombin activity of Russian plants / E. A Goun, V. M. Petrichenko, S. U. Solodnicov / Journal of Ethnopharmacology. – 2002. – № 81. – P. 337–342.
6. Kweon M. N. Structural characterization of a flavanoid compound scavenging superoxide anion radical isolated from *Capsella bursa-pastoris* / M. N. Kweon, J. H. Kwak, K. S. Ra // Journal of Biochemistry and molecular Biology. – 1996. – № 29. – P. 423–428.
7. Lamb A. J. Antimicrobial activity of flavonoids // International journal of Antimicrobial Agents. – 2005. – № 26. – P. 343–356.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ЛИПИДОВ ТРАВЫ ПАСТУШЬЕЙ СУМКИ

Ю. С. Колесник, В. С. Кисличенко, В. Ю. Кузнецова

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: методом газожидкостной хроматографии изучен жирнокислотный состав липидов травы пастушьей сумки. Идентифицировано 13 жирных кислот, из которых 70,86 % ненасыщенные кислоты.

Ключевые слова: жирные кислоты, пастушья сумка.

STUDY OF FATTY ACIDS IN CAPSELLA BURSA PASTORIS

Yu. S. Kolisnyk, V. S. Kyslychenko, V. Yu. Kuznietsova

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: fatty acids were studied in bursa pastoris grass. 13 fatty acids were identified in the plant raw material using gas-liquid chromatography.

Key words: fatty acids, Capsella bursa pastoris.

КОМПОНЕНТНИЙ СКЛАД ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ПЕРВОЦВІТУ ВЕСНЯНОГО (PRIMULA VERIS L.).

©Л. Г. Шостак, С. М. Марчишин, О. Л. Демидяк

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: методом хромато-мас-спектрометрії досліджено якісний склад і кількісний вміст ефірних олій кореневищ із коренями, листків і квіток первоцвіту весняного. В складі ефірних олій кореневищ із коренями виявлено 26 речовин, листків – 54, квіток – 55. Спільними компонентами ефірних олій усіх органів первоцвіту весняного є сквален, ундеканон-2, ундеканол-2 і декан.

Ключові слова: первоцвіт весняний, ефірні олії.

Вступ. Ефірні олії мають широкий спектр терапевтичної дії, що дозволяє використовувати їх як профілактичний і лікувальний засіб у сучасній медичній і фармацевтичній практиці. Характерними фармакологічними властивостями ефірних олій є бактеріостатична, антисептична, дезінфікувальна і фунгістатична дія. Вони знайшли застосування як жовчогінні, діуретичні, протизапальні, відхаркувальні, аналгетичні, седативні засоби. В останні роки у наукових джерелах літератури зустрічається багато інформації про компонентний склад ефірної олії лікарської рослинної сировини. Інтерес становить поширений на території України рід *Primula*, представником якого є первоцвіт весняний (*Primula veris* L. або *P. officinalis* (L.) Hill.) [3].

Первоцвіт весняний – багаторічна трав'яниста ранньовесняна рослина заввишки 5–30 см з прямим безлистим квітконосним стеблом і розеткою прикореневих зморшкуватих листків. Квітки яскраво-жовті, пониклі, правильні, двостатеві, зібрані на верхівці стебла в зонтикоподібне суцвіття. Кореневище рослини коротке, темно-жовтого або бурого кольору, з численними тонкими буруватими коренями. Плід – яйцеподібна коробочка такої самої довжини, як і чашечка. Цвіте з середини квітня до червня. В Україні зростає у лісових і лісостепових районах, рідше на північному сході степової зони у лісах, на узліссях, серед чагарників. Первоцвіт весняний – багатий на вітамін С, проявляє відхаркувальну, потогінну, послаблювальну, жарознижувальну, сечогінну, болезаспокійливу та протиревматичну дію, використовується у народній медицині як седативний, спазмолітичний та гіпнотичний засіб [2, 4, 5].

Листки і кореневища з коренями первоцвіту весняного офіційно в Румунії. Рослина входить до Британської трав'яної фармакопеї; за-

стосовують її в гомеопатії. В Англії і Нідерландах первоцвіт весняний, враховуючи, що він містить значну кількість аскорбінової кислоти (вітаміну С), вирощують яка для салатів, а порошок з листків дають до перших страв [1, 7].

Мета нашої роботи – вивчення якісного складу та кількісного вмісту компонентів ефірних олій квіток, листків та кореневищ з коренями первоцвіту весняного.

Квітки та листки первоцвіту весняного зібрані у квітні–травні під час цвітіння рослини, кореневища з коренями – восени після відмирання надземної частини на території Тернопільської області.

Методи досліджень. Дослідження компонентного складу ефірної олії досліджуваної сировини проводили на хроматографі Agilent Technology 6890N з мас-спектрометричним детектором 5973N. Компоненти ефірної олії ідентифікували за результатами порівняння в процесі хроматографування мас-спектрів хімічних речовин, з даними бібліотеки мас-спектрів NIST02.

Індекси одержання компонентів розраховували за результатами контрольних аналізів ефірної олії із додаванням суміші нормальних алканів (C₁₀-C₁₈) [6].

Результати й обговорення. Якісний склад та кількісний вміст компонентів ефірної олії кореневищ первоцвіту весняного наведено у таблиці 1 та на рисунках 1, 2, 3.

Встановлено, що в ефірній олії кореневищ з коренями первоцвіту весняного виявлено 26 речовин, 19 з яких ідентифіковано. У ефірній олії підземних органів рослини значну кількість становить метил 4-метокси-саліцилат (70,41 %), метилсаліцилат (12,64 %), метил 2-метокси-саліцилат (8,79 %), ацетованілон (3,02 %). У листках первоцвіту весняного виявлено 54 речовини, з яких ідентифіковано 39. Найбільше – метил4-ме-

Таблиця 1. Якісний склад та кількісний вміст компонентів ефірної олії листків первоцвіту весняного

№	Компоненти ефірної олії	Кількісний вміст, %		
		кореневище з коренями	листки	квітки
1	ундеканон-2	0,28	3,03	0,19
2	ундеканол-2	0,14	1,98	0,44
3	декан	0,03	0,44	0,45
4	ацетованілон	3,02		
5	трикозан		5,73	19,67
6	метил 4-метокси-саліцилат	70,41	15,68	
7	γ – декалактон			14,85
8	сквален	0,75	5,71	1,87
9	2-метоксифенол	0,61		
10	3-окси-2,4,4-триметиламілізобутират	0,50		0,43
11	1-(2-окси-1-ізопропіл)-2,2-диметилпропілдізобутират	0,49		
12	метил 2-метокси-саліцилат	8,79	4,95	
13	нонан			0,11
14	фенілацетальдегід		0,19	0,17
15	ментол		0,20	
16	метилсаліцилат	12,64	0,14	
17	α-терпінеол		0,05	0,69
18	додекан		0,36	0,29
19	деканаль		0,19	
20	децилацетат		0,27	
21	карвон		0,11	
22	2,4-декадиеналь		0,74	
23	3-окси-2,4,4-триметиламілізобутират		2,45	
24	тетрадекан		1,03	0,86
25	пентадекан		0,94	
26	гексадекан		1,31	0,78
27	бензофенон		1,08	
28	гептадекан		0,60	
29	октадекан		1,25	0,64
30	2,6,10,14-тетраметилгексадекан (фітан)		1,64	0,96
31	гексагідрофарнезилацетон		1,77	4,43
32	нонадекан		0,95	0,85
33	етилпальмітат		0,73	0,57
34	ейкозан		1,21	0,57
35	хенейкозан		1,22	3,52
36	фітол		1,73	0,92
37	докозан		1,00	1,28
38	2-метилтрикозан		2,76	3,62
39	тетракозан		1,31	2,81
40	пентакозан		3,25	0,88
41	2-метилпентакозан		1,33	1,88
42	гексакозан		0,63	0,67
43	гептакозан		1,45	3,40
44	нонакозан		2,00	2,03
45	1-октен-3-ол	0,07		
46	транс-линалоолоксид	0,04		
47	линалоол	0,15		0,18
48	деканол-2	0,02		
49	нонаналь	0,03		
50	ізофорон	0,03		
51	2-оксиацетофенон	0,26		

Продовження табл. 1

№	Компоненти ефірної олії	Кількісний вміст, %		
		кореневище з коренями	листки	квітки
52	етил 2,4-диокси-6-метилбензоат	0,41		
53	фенілацетальдегід		0,19	0,17
54	ундекан			0,02
55	2,6-диметилциклогексанол			0,09
56	евгенол			0,62
57	2,6,10,14 – тетраметилдодекан			0,55
58	пентадекан			0,68
59	спатуленол			1,19
60	каріофіллоксид			0,51
61	цис-азарон			0,44
62	акоренон			1,21
63	2-метилхенейкозан			3,62
64	2-метилгептакозан			0,46
65	2-метилдокозан			0,42
66	2-метилтетракозан			0,90
67	октакозан			0,53

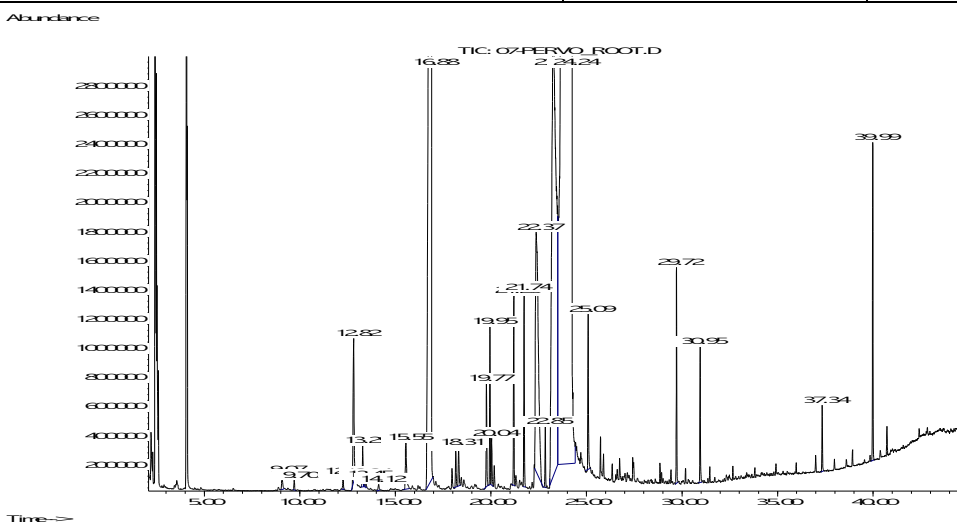


Рис. 1. Хроматограма ефірної олії кореневищ з коренями первоцвіту весняного.

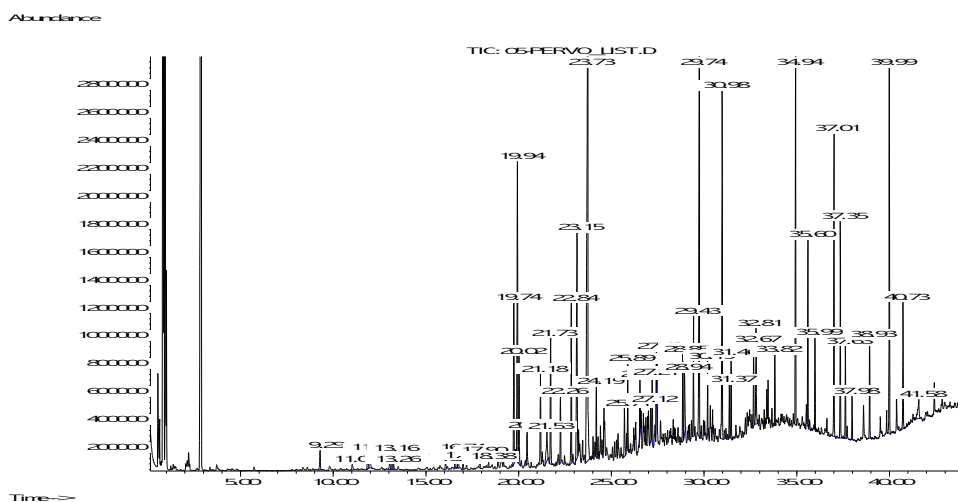


Рис. 2. Хроматограма ефірної олії листків первоцвіту весняного.

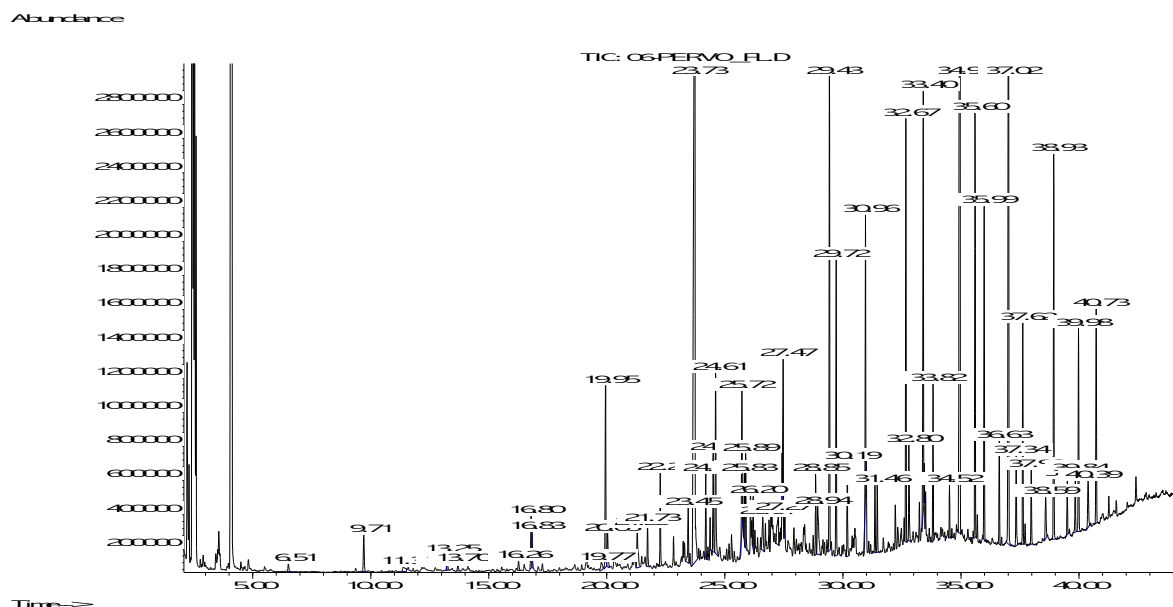


Рис. 3. Хроматограма ефірної олії квіток первоцвіту весняного.

токси-саліцилат (15,68 %), трикозан (5,73 %), сквален (5,71) %, метил2-метокси-саліцилат (4,95 %), пентакозан (3,25 %). У квітках досліджуваної рослини з 55 ідентифіковано 44 речовин. Переважають трикозан (19,67 %), γ -декалктон (14,85 %), гексагідрофарнезилацетон (4,43 %), 2-метилхенейкозан (3,62 %), 2-метилтрикозан (3,62 %), хенейкозан (3,52 %), гептакозан (3,40 %). Сумарна кількість ідентифікованих компонентів ефірних олій кореневищ з коренями складає 98,67 %, листків – 71,41 %, квіток – 81,25 %. Ефірна олія кореневищ з коренями первоцвіту весняного містить 4 компоненти (91,84 %), вміст яких більше 1 %, листків – 23

компоненти (64,87 %), квіток – 14 (65,38 %). Всі інші компоненти ефірних олій досліджуваних органів первоцвіту весняного мають концентрацію меншу за 1 %.

Висновки. 1. Визначено кількісний вміст і якісний склад ефірних олій кореневищ з коренями, листків і квіток первоцвіту весняного, зібраного на території Тернопільської області. В складі ефірних олій кореневищ з коренями виявлено 26 речовин, листків – 54, квіток – 55.

2. Встановлено, що спільними компонентами у ефірних оліях усіх досліджуваних органів первоцвіту весняного є сквален, ундеканон-2, ундеканол-2 і декан.

Література

1. Лапытова Г. М. Вопросы стандартизации листьев первоцвета весеннего / Г. М. Лапытова // Вестник ОГУ. – 2009. – № 6. – С. 195–197.
2. Марчишин С. М. Лікарські рослини Тернопільщини / С. М. Марчишин, Н. О. Сушко. – Тернопіль: Навчальна книга–Богдан, 2007. – С. 24–26.
3. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование; Семейства Раеопіасеae-Тнумелaeасеae / ответственный редактор П. Д. Соколов; Российская Академия наук. Ботанический институт им. В. Л. Комарова. – СПб. : Наука, 1986. – С. 58.
4. Сафонов М. М. Повний атлас лікарських рослин /

М. М. Сафонов. – Тернопіль: Навчальна книга-Богдан, 2010. – С. 177–178.

5. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Природа лікує / І. С. Чекман. – К. : Рада, 2000. – С. 150.

6. Черногород Л. Б. Эфирные масла некоторых видов рода *Achillea* L., содержание фразгранол / Л. Б. Черногород, Б. А. Виноградов // Растительные ресурсы. – 2006. – 42, вып. 2. – С. 61–68.

7. Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: учеб. пособие / под ред. Г. П. Яковлева и К. Ф. Блиновой. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : СпецЛит, Издательство СПХФА, 2002. – 407 с.

КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ ПЕРВОЦВЕТА ВЕСЕННЕГО (PRIMULA VERIS L.).

Л. Г. Шостак, С. М. Марчишин, О. Л. Демьдяк

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: методом хромато-масс-спектрометрии исследован качественный состав и количественное содержание эфирных масел корневищ с корнями, листьев и цветков первоцвета весеннего. В составе эфирных масел корневищ с корнями обнаружено 26 веществ, листьев – 54, цветков – 55. Общими компонентами эфирных масел всех органов первоцвета весеннего является сквален, ундеканон-2, ундеканол-2 и декан.

Ключевые слова: первоцвет весенний, эфирные масла.

ESSENTIAL OILS COMPOSITION OF PRIMROSE SPRING (PRIMULA VERIS L.).

L. H. Shostak, S. M. Marchyshyn, O. L. Demydyak

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: qualitative composition and quantitative content of essential oils of rhizomes with roots, leaves and flowers of Primrose spring was investigated by chromatography-mass spectrometry method. In the content of essential oils were found in rhizomes with roots – 26 substances, in leaves – 54, in flowers – 55. Common components of essential oils in all primrose spring structures are squalene, undekanon-2, undekanol-2 and dekan.

Key words: primrose spring, essential oils.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. А. Грошовим

УДК 615.28.014.24

ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ І КОНЦЕНТРАЦІЇ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ПРИ ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ РОЗРОБЦІ РОЗЧИНУ МЕТРОНІДАЗОЛУ ДЛЯ ІНФУЗІЙ

© **Н. І. Гудзь, Т. Г. Калинюк, Я. В. Назарук**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: на етапі фармацевтичної розробки закладаються основи якості, ефективності та безпеки лікарських засобів (ЛЗ). З метою створення якісного ЛЗ, який буде відповідати фармакопейним вимогам та заявленим цілям, необхідно провести низку науково обґрунтованих теоретичних та експериментальних досліджень, які доведуть, що обрані компонентний склад, лікарська форма, виробничий процес і первинне упакування є відповідними та оптимальними. Ми провели експериментальні дослідження щодо вибору допоміжних речовин і їх концентрації на прикладі інфузійного розчину метронідазолу. Встановлено, що для приготування 1 л 0,5 % інфузійного розчину метронідазолу необхідно додати 8,0 г натрію хлориду, 0,1 г динатрію едетату, 0,263 г цитратної кислоти безводної та 0,5–0,6 г динатрію гідрофосфату безводного. Приготовлений розчин стабільний після стерилізації. Показники рН, кількісного вмісту метронідазолу і натрію хлориду близькі до значень до стерилізації.

Ключові слова: метронідазол, фармацевтична розробка, допоміжні речовини, рН-регульовальні речовини.

Вступ. Метронідазол – антибактеріальний та антипротозойний засіб групи похідних нітроімідазолу, який більше 45 років застосовують у світовій медичній практиці і є все ще ефективним у лікуванні трихомоніазу, амебіазу та анаеробних інфекцій органів дихання, сечових шляхів, шлунково-кишкового тракту, для профілактики анаеробної інфекції перед операціями на кишечнику [1–3]. Механізм дії препарату зумовлений порушенням структури ДНК-чутливих мікроорганізмів. Як свідчать літературні дані та власні дослідження стану реєстрації в Україні лікарських препаратів метронідазолу, ця діюча речовина входить до складу таких лікарських форм, як таблетки, капсули, розчини для інфузій, вагінальні супозиторії, гелі стоматологічні, вагінальні та інші [4, 5]. Більшість препаратів метронідазолу надходять в Україну з-за кордону. Таким чином, актуальними є дослідження з розробки складу та технології вітчизняного інфузійного розчину метронідазолу.

Як відомо, якість, ефективність та безпека ЛЗ залежать не тільки від діючої речовини, а й від допоміжних речовин. Метою введення допоміжних речовин у рецептуру є забезпечення хімічної та мікробіологічної стабільності протягом виробничого процесу та зберігання і надання певних функціональних характеристик досліджуваному ЛЗ: стабільність, ізотонічність, гіпертонічність, смак, запах, зовнішній вигляд, швидкість вивільнення діючої речовини, диференціація ЛЗ різної сили дії тощо [6–10].

Основними групами допоміжних речовин, які широко використовують у технології парентераль-

них ЛЗ, очних крапель, рідких оральних ЛЗ, є регулятори осмолярності, буфери і речовини, які регулюють рН, комплексоутворювачі. Вибір таких речовин та їх концентрації необхідно обґрунтувати з позицій хімічної стабільності діючої речовини, безпеки для здоров'я людини, а також з точки зору рН досліджуваного ЛЗ та вимог монографій фармакопей на ЛЗ. Необґрунтовано завищені концентрації будь-яких допоміжних речовин можуть викликати побічні ефекти [7, 10].

Мета роботи – розробити склад і технологію 0,5 % розчину метронідазолу для інфузій з використанням буферних розчинів.

Методи дослідження. Методи інформаційного пошуку, аналізу даних літератури; розрахунковий на основі рівняння Гендерсона-Гассельбаха, потенціометричний, спектрофотометричний, аргентометричний.

Результати й обговорення. При фармацевтичній розробці парентеральних ЛЗ, особливо для внутрішньосудинного та інтраперитонеального введення, необхідно проводити дослідження у напрямку наближення значень рН ЛЗ до фізіологічних (7,0–7,4), ЛЗ для зовнішнього застосування – до рН 5,5. Під час фармацевтичної розробки актуальними є питання вибору речовин, які регулюють значення рН ЛЗ та їх концентрації з точки зору стабільності та безпеки. Буфери і рН-регульовальні речовини додають до ЛЗ для корегування рН для покращення розчинності і стабільності діючих речовин і наближення значень рН ЛЗ до фізіологічних [7, 8, 10].

У клітинах організму рН підтримують фосфатні і білкові буферні системи. Фосфатна буферна

система складається зі спряженої кислотно-основної пари H_2PO_4^- і HPO_4^{2-} , яка має рН близько 7,0 ($\text{pK}_a=7,21$), тому фосфатна буферна система служить добрим буфером у межах рН 6,1–7,7 [9, 11].

Фосфати, цитрати і ацетати найчастіше використовують у фармацевтичній технології парентеральних і оральних ЛЗ як буферні речовини. Цитрати, крім регуляторів рН, виконують ще і функцію комплексоутворювачів [7, 9, 10]. Для парентеральних ЛЗ фосфатний буферний розчин найчастіше одержують на основі поєднання натрію дигідрофосфату і динатрію гідрофосфату у відповідних концентраціях, фосфатно-цитратний – на основі поєднання кислоти цитратної та динатрію гідрофосфату або натрію дигідрофосфату, цитратний буфер – на основі цитратної кислоти та натрію цитрату, ацетатний – на основі ацетатної кислоти та натрію ацетату.

В Україні зареєстровані ЛЗ метронідазолу у формі 0,5 % розчину для інфузій як вітчизняних, так і переважно закордонних виробників. Характерною особливістю цих лікарських засобів є різний якісний склад допоміжних речовин, включно речовини, які регулюють рН. Більшість із зареєстрованих розчинів метронідазолу містять речовини, які регулюють рН (натрію дигідрофосфат, динатрію гідрофосфат, кислота цитратна) і натрію хлорид як регулятор осмолярності. Деякі розчини містять динатрію едетат.

Для надання досліджуванім ЛЗ ізотонічності у рецептурі додають натрію хлорид, глюкозу, фруктозу, D-сорбітол та ін. Потреба у введенні регуляторів осмолярності (тонічності) пояснюється тим, що концентрація діючої речовини переважно не забезпечує ізотонічність розчину. Для ін'єкційних ЛЗ регулятори тонічності вводять для зменшення болю та подразнення, до інфузійних – для запобігання гемолізу. Для введення значної кількості рідини безпосередньо в кров'яне русло або спинномозковий канал вона обов'язково повинна бути ізотонічною. Інакше неминучі ураження кров'яних тілець або тяжкі uszkodження нервової тканини [7, 9]. 0,5 % метронідазолу створює осмолярність лише 29 мосмоль/л при осмолярності плазми 280–310 мосмоль/л. Тому для забезпечення ізоосмолярності інфузійного 0,5 % розчину метронідазолу необхідно додати 0,8 г натрію хлориду на 100 мл розчину.

Для зв'язування іонів важких металів і іонів кальцію і магнію, які вимиваються зі скла під час термічної стерилізації та наступного зберігання препарату, нами був обраний динатрію едетат у мінімальній концентрації 0,01 % з діапазону рекомендованих концентрацій 0,01–0,11 % [10].

За вимогами Американської фармакопеї інфузійний розчин метронідазолу повинен мати зна-

чення рН у діапазоні від 4,5 до 7,0, яке необхідно підтримувати за допомогою буферних систем.

Нами були проведені розрахунки вибору концентрації компонентів буферної системи на основі рівняння Гендерсона–Гассельбаха для 0,5 % розчину метронідазолу для інфузій, а також експериментальні дослідження. Враховуючи те, що від'ємний логарифм константи кислотності спряженої пари $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$ становить 7,21, нами було розраховано, що для забезпечення рН розчину близько 5,75 співвідношення компонентів буферної системи $C_{\text{NaH}_2\text{PO}_4}/C_{\text{Na}_2\text{HPO}_4}$ повинно становити близько 30. Так, при використанні 0,0033 М розчину динатрію гідрофосфату необхідно взяти близько 0,1 моль натрію дигідрофосфату. Згідно з рівнянням Гендерсона–Гассельбаха при зміні співвідношення солей $C_{\text{NaH}_2\text{PO}_4}/C_{\text{Na}_2\text{HPO}_4}$ від 100:1 до 10:1 рН буферної системи повинно змінюватися в межах від 5,2 до 6,2. Проте відомо, що при співвідношенні компонентів буферної системи, яке перевищує 10:1, буферні властивості розчину є дуже слабкими [9, 11]. Тому наступні дослідження були спрямовані на пошук «буферної пари» з сильнішою кислотою, яку використовують як допоміжну речовину у виробництві парентеральних ЛЗ. До таких кислот належить цитратна кислота.

Проведено експериментальні дослідження з підбору концентрації компонентів фосфатно-цитратного (динатрію гідрофосфат-кислота цитратна) буферного розчину, оскільки рівняння Гендерсона–Гассельбаха передбачає використання слабкої кислоти і спряженої з нею основи або навпаки.

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) значення рН від 4,5 до 7,0 забезпечують буферні розчини різної іонної сили з використанням багатьох речовин: калію гідроталату, калію ацетату, динатрію гідрофосфату, калію дигідрофосфату тощо [12]. Однак ці буферні розчини не можна використовувати для стабілізації лікарських засобів, оскільки:

- призначенням цих буферних розчинів є їх використання у багатьох хімічних аналізах;
- вміщують речовини, які не використовують як допоміжні у виробництві парентеральних лікарських засобів або їх концентрація перевищує максимальні рекомендовані концентрації, які можуть використовуватися.

Для експериментальних досліджень ми обрали за основу фармакопейний фосфатно-цитратний буфер зі значенням рН 5,5, оскільки він містить речовини, які можна використовувати як допоміжні речовини у виробництві інфузійних розчинів. Кислота цитратна широко використовується у фармацевтичній та харчовій промисловості, передусім, як буферна речовина (0,1–2,0 %) для регуляції

pH, а також як антиоксидант, коригент смаку (0,3–2,0 %) та кислотний агент [9, 10].

Одним із завдань нашого дослідження було встановити кількість фосфатно-цитратного буферу зі значенням pH 5,5, який потрібно додавати до розчину метронідазолу для забезпечення pH близько 5,5.

Відповідно до вимог ДФУ для приготування фосфатно-цитратного буферного розчину з pH 5,5 змішують розчин динатрію гідрофосфату безводного Р у концентрації 28,4 г/л та розчин кислоти цитратної Р 21 г/л у співвідношенні 56,85:43,15 [12]. Концентрація цитратної кислоти у приготуваному буфері становить 43,15 ммоль/л.

За даними Американської енциклопедії фармацевтичної технології концентрація цитратної кислоти в парентеральних розчинах не повинна перевищувати 5–15 ммоль/л [10]. Тому ми проводили дослідження зі встановлення залежності pH буферного розчину від його розведення для отримання розчину з допустимою концентрацією цитратної кислоти для інфузійних розчинів.

Як свідчать проведені дослідження, при додаванні 25 мл фосфатно-цитратного буферного розчину з pH 5,5 до 450 мл води досягається

pH 5,66, яке при подальшому додаванні фосфатно-цитратного буферного розчину (pH 5,5) не змінюється. При додаванні 25 мл фосфатно-цитратного буферного розчину pH 5,5 у кінцевому розчині встановлюється концентрація цитратної кислоти моногідрату близько 2 ммоль/л.

Подальші дослідження були скеровані на встановлення залежності pH 0,5 % розчину метронідазолу від кількості доданого буферного розчину. За монографією ДФУ на «Метронідазол», метронідазол – 2-(2-Метил-5-нітро-1H-імідазол-1-іл) етанол, кристалічний порошок білого або жовтавого кольору. Ця субстанція малорозчинна у воді Р, ацетоні Р, 96% спирті Р і метилхлориді Р [12]. pH 0,5 % розчину метронідазолу становить біля 5,0.

При додаванні 18,4–30,8 мл фосфатно-цитратного буферного розчину (pH 5,5) до 950 мл розчину метронідазолу у розчині створюється pH 5,19–5,20. Подальше додавання фосфатно-цитратного буферного розчину не доцільне, оскільки призводить до збільшення вмісту цитратної кислоти без зміни pH. Тому для збільшення pH розчину ми використовували лужний компонент фосфатно-цитратного буферного розчину – розчин 28,4 г/л динатрію гідрофосфату безводного (табл. 1).

Таблиця 1. Залежність pH 0,5 % розчину метронідазолу від кількості доданого буферного розчину

№ за/п	Сумарний доданий об'єм буферного розчину до 950 мл 0,5 % метронідазолу, мл	pH (норма 5,4–6,0)	Доданий об'єм динатрію гідрофосфату, мл	Розрахована кількість цитратної кислоти в отриманому розчині, ммоль/л
1	6,0	5,09		0,25
2	12,4	5,14		0,50
3	18,4	5,19		0,75
4	24,6	5,20		1,00
5	30,8	5,19		1,25
6		5,30	1,0	1,25
7		5,40	2,2	1,25
8		5,50	3,2	1,25

Ми провели дослідження з ідентифікації і кількісного визначення натрію хлориду та метронідазолу. Вміст натрію хлориду до стерилізації становив 8,4 мг/мл, метронідазолу 5,32 мг/мл. У структурі спектра метронідазолу був присутній максимум за довжини хвилі 277,1 нм і мінімум – за довжини хвилі 240,1 нм. Отримані дані узгоджуються з вимогами монографії ДФУ на субстанцію метронідазолу [12].

pH розчину після термічної стерилізації при 121 °С протягом 15 хв не змінилося. Структура спектра метронідазолу після стерилізації також не змінилась. Кількісний вміст натрію хлориду і метронідазолу після термічної стерилізації майже не змінився і становив 8,4 і 5,26 мг/мл відповідно.

У результаті проведених досліджень встановлено, що для приготування 1 л 0,5 % розчину мет-

ронідазолу з pH близько 5,5 необхідно взяти 8,0 г натрію хлориду, 0,1 г динатрію едетату, 0,263 г кислоти цитратної моногідрату (1,25 ммоль) та 0,5–0,6 г динатрію гідрофосфату безводного, які необхідно додати у вигляді фосфатно-цитратного буфера і розчину 28,4 г/л динатрію гідрофосфату безводного на стадії приготування розчину.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлені концентрації буферних речовин, регулятора осмолярності (натрію хлорид) і комплексоутворювача (динатрію едетат) для стабілізації 0,5 % інфузійного розчину метронідазолу. Підходи з вибору якісного та кількісного складу допоміжних речовин, які регулюють pH та осмолярність ЛЗ, можуть бути використані у розробці складу і технології інших парентеральних ЛЗ, очних крапель на етапі підбору та встановлення концентрації допоміжних речовин.

Література

1. A randomized treatment trial: single versus 7 day dose of metronidazole for the treatment of trichomonas vaginalis among HIV-infected women / P. Kissinger, L. Mena, J. Levison [et al.] // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2010. – № 5. – P. 565–571.
2. Lofmark S. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections / S. Lofmark, C. Edlund, C. E. Nord // Clin. Infect. Dis. – 2010. Vol. 1, Suppl. 1. – P. 16–23.
3. Brook I. Antimicrobial treatment of anaerobic infections / I. Brook // Expert Opin. Pharmacother. – 2011. – Apr 21. [Epub ahead of print].
4. Державний Формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від №159 від 23 березня 2011р. «Про затвердження третього випуску Державного формуляру лікарських засобів та забезпечення його доступності».
5. Фармакологія: підручник для студентів стоматологічних факультетів / Чекман І. С., Бобиринов В. М., Горчакова Н. О. та ін. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 480 с.
6. Безуглая Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и ее стандартизация / Е. П. Безуглая, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко // Фармаком. – 2008. – № 4. – С. 75–82.
7. Критерії вибору допоміжних речовин для рідких парентеральних лікарських засобів / Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк, Т. Г. Калинюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 4. – С. 31–37.
8. Науменок Л. Г. Разработка состава и технологии раствора дротаверина гидрохлорида 2 % для инъекций с использованием буферных систем // Фармаком. – 2007. – № 3. – С. 86–89.
9. Фармацевтична енциклопедія // <http://www.pharmacencyclopedia.com.ua>.
10. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. Edited by James Swarbrick. New York, London: Informa healthcare. – 2007. – 4372 p.
11. Біофізична та колоїдна хімія / Мороз А. С., Яворська Л. П., Луцевич Д. Д. [та ін.]. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 600 с.
12. Державна фармакопея України / 1-ше вид. -Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2001. – 537 с; Доповнення 2.– Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

ОБОСНОВАНИЕ ВЫБОРА И КОНЦЕНТРАЦИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКЕ РАСТВОРА МЕТРОНИДАЗОЛА ДЛЯ ИНФУЗИЙ

Н. И. Гудзь, Т. Г. Калынюк, Я. В. Назарук

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: основы качества, эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС) закладываются на этапе фармацевтической разработки. Поэтому с целью создания ЛС, которые будут отвечать фармакопейным требованиям и заявленным целям, необходимо провести ряд научно обоснованных теоретических и экспериментальных исследований, которые докажут, что предложенные компонентный состав, лекарственная форма, производственный процесс и первичная упаковка являются соответствующими и оптимальными. Нами были проведены экспериментальные исследования относительно выбора вспомогательных веществ на примере инфузионного раствора метронидазола. В результате проведенных исследований было установлено, что для приготовления 1 л 0,5 % инфузионного раствора метронидазола необходимо прибавить 8,0 г натрия хлорида, 0,1 г динатрия эдетата, 0,263 г цитратной кислоты безводной и 0,5-0,6 г динатрия гидрофосфата безводного. Приготовленный раствор стабилен после стерилизации. Показатели pH, количественного содержания метронидазола и натрия хлорида были близки к значениям до стерилизации.

Ключевые слова: метронидазол, фармацевтическая разработка, вспомогательные вещества, pH-регулирующие вещества.

SUBSTANTIATION OF THE CHOICE AND CONCENTRATION OF EXCIPIENTS DURING PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF METRONIDAZOLE INTRAVENOUS INFUSION

N. I. Hudz, T. H. Kalyniuk, Ya. V. Nazaruk

Lviv National Medical University by Danylo Halyskyi

Summary: drug product quality, effectiveness and safety are put on the stage of pharmaceutical development. It is necessary to conduct scientific-based theoretical and experimental researches in order to develop a drug product, which will be meet requirements of Pharmacopeia. These researches have to prove that the proposed formulation, the

selected type of dosage form, technological process and package materials are suitable for the intended use. The experimental researches regarding the choice of the excipients were conducted on example of metronidazole intravenous infusion. In this study it was established the following; for preparation of 1 l of metronidazole intravenous infusion about pH 5,5 it is necessary to add 8,0 g of sodium chloride, 0,1 g sodium edetate, 0,263 g of citric acid monohydrate and of 0,5-0,6 g disodium phosphate. The intravenous infusion containing metronidazole was physically and chemically stable after sterilization: the sodium chloride and metronidazole concentrations and pH were close to the initial values.

Key word: metronidazole, pharmaceutical development, excipients, pH-adjusting excipients.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ СИСТЕМИ З МЕРКАЗОЛІЛОМ

© В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитєєва

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика

Резюме: у статті представлено результати досліджень із розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з діючою речовиною мерказоліл. Експериментальним шляхом доведено, що найоптимальнішими з технологічної та споживацької точок зору є такі показники системи: товщина шару матриці 300 мкм, геометричні розміри ТТС 5x5 см. За допомогою проведених досліджень обрано оптимальну підкладку системи та розрахунковим методом визначено, що вміст мерказолілу у запропонованій матричній основі повинен складати не менше 2 %.

Ключові слова: трансдермальна терапевтична система, мерказоліл, підкладка, адгезійна композиція, матрична основа.

Вступ. З розвитком фармацевтичної науки вимоги щодо ефективності, якості та безпеки нових лікарських засобів стають все більш жорсткими. На сьогодні одним з напрямків суттєвого покращення фармакотерапевтичних характеристик діючих речовин при максимальному зменшенні побічних ефектів є наукові розробки нових шляхів введення лікарських речовин (ЛР) та створення відповідних лікарських форм. Найактуальнішим напрямком у сучасній світовій науці є дослідження щодо використання кризьшкірного шляху введення ЛР за допомогою трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) [1–9].

У багатьох країнах світу препарати у вигляді ТТС широко використовують у різних галузях медицини, а їх перелік постійно зростає [3, 4, 6]. Окрім того, літературні дані свідчать про те, що завдяки інноваційним дослідженням, розробка сучасних ТТС може вийти на якісно новий рівень вже у найближчому майбутньому [3–9].

Мета наших досліджень – розробка інноваційного лікарського препарату у вигляді ТТС з діючою речовиною мерказолілом для використання в ендокринологічній практиці.

Мерказоліл (thiamazole; 1-метил-2-меркапто-імідазол) – анти tireoїдний засіб, гальмує утворення гормонів щитоподібної залози – тироксину (T_4) і трийодтироніну (T_3), нормалізує метаболічні процеси в щитоподібній залозі, знижує основний обмін (підвищений при гіперфункції щитоподібної залози), прискорює виведення із щитоподібної залози йодидів, підвищує реципрокно активацію синтезу і виділення гіпофізом тиреотропного гормону [10].

На сьогодні в Україні та у світі мерказоліл представлений тільки у лікарській формі – таб-

летки, кількісний вміст діючої речовини в кожній складає 5 мг. За інструкцією використання в залежно від тяжкості хвороби приймають одну чи дві таблетки три-чотири рази на добу.

Використання трансдермальної системи забезпечить мерказолілу рівномірне та поступове вивільнення, зі швидкістю, яка буде створювати постійний рівень його концентрації у крові до необхідного терапевтичного рівня, а також дозволить уникнути його пресистемного метаболізму у печінці. Раніше у попередніх роботах ми довели доцільність та актуальність розробки даного препарату у формі ТТС [1], а також вивчили перспективні адгезійні композиції, у результаті чого обрано остаточний склад основної частини майбутньої системи. У даній статті представлено дослідження щодо визначення товщини та геометричних розмірів системи, вибору придатної підкладки та розрахунку науково обґрунтованої кількості діючої речовини.

Методи дослідження. Як основу (матриці) ТТС запропоновано гідрофільну адгезійну композицію на основі суміші полівінілпіролідону (ПВП) середньо- на низькомолекулярної маси, пластифікаторів та розчинників [2].

З метою обрання підкладки трансдермальної системи ми дослідили властивості таких матеріалів: плівка поліетилентерефталатна завтовшки 20 мкм, віскозне полотно та тканина ацетатна. Як захисний матеріал використали антиадгезійний папір із силіконовим покриттям. Для пакування готового препарату запропоновано цефлен.

Зразки ТТС були приготовані шляхом нанесення матричної основи ракельним способом на кожний вид підкладки. Матрична основа є готовим розчином мерказолілу в адгезійній компо-

зиції на основі суміші ПВП двох молекулярних модифікацій. Товщину шару нанесення матричної основи визначали за величиною зазору між поверхнею робочого ножа та підкладкою, встановленою за допомогою метричного щупу (ТУ 2-034-0221197-011-91), яка складала від 200 до 700 мкм. Швидкість руху підкладки становила 0,015 м/с.

Результати й обговорення. Розробка нового лікарського препарату у вигляді матричної ТТС вимагає проведення комплексних досліджень щодо вибору оптимальної адгезійної композиції, відповідної підкладки, науково обґрунтованої кількості діючої речовини та точних геометричних розмірів системи. Для створення ТТС з мерказолілом, нами були підібрані матеріали та допоміжні речовини, які широко застосовують у технології лікарських засобів [1,3,7].

Адгезійна композиція матричної ТТС, окрім наявності липучих властивостей, повинна бути біосумісною зі шкірою, мати хімічну сумісність з діючою речовиною та забезпечувати ефективну доставку ЛР у системний кровообіг [2, 3]. За

нашими розрахунками гідрофільна композиція є найбільш сприятливою для трансдермального введення мерказолілу. Доведено [3], що у гідрофільній основі швидкість дифузії ЛР значно вища, ніж у шкірі, а епідерміс виконує для неї роль мембрани. Таким чином, саме проникність шкіри буде визначати швидкість надходження мерказолілу у кров'яне русло.

Запропонована нами адгезійна композиція не тільки відповідає усім необхідним фізико-хімічним та технологічним вимогам [2], але й завдяки своїй гідрофільності гіпоалергенна та практично повністю позбавлена місцевоподразнювальної дії. Окрім того, використовуваними нами компонентами композиції є хімічними посилювачами проникності шкіри для гідрофільних речовин [3, 4].

Одним з ключових факторів розробки технології ТТС є дослідження щодо вибору оптимальної товщини системи. Для проведення відповідних експериментів нами були створені зразки ТТС з товщиною шару матричної основи 200, 300, 500 та 700 мкм (табл. 1).

Таблиця 1. Залежність технологічних параметрів від товщини шару ТТС

Технологічні параметри одержання ТТС	Товщина нанесеного шару, мкм			
	200	300	500	700
Площа нанесення матричної основи, см ²	270	270	270	270
Маса матричної основи, г	7,69	11,32	18,87	26,22
Кількість нанесеної маси, г/см ²	0,0285	0,0419	0,0699	0,0971
Час, необхідний для сушки та стабілізації системи (при t° = 25–35 °С)	2–3 години, адгезійний шар хороший, стабілізований	10–12 годин, адгезійний шар хороший, стабілізований	3 доби, адгезійний шар стабілізований, але спостерігається його частковий перехід на захисне покриття з країв плівки	5 діб, адгезійний шар не повністю стабілізований; спостерігається його частковий перехід на захисне покриття

Аналізуючи результати досліджень, наведені в таблиці 1, слід зазначити, що зразки з товщиною шару матричної основи 200 та 300 мкм потребують значно менших витрат часу та енергії для висушування та стабілізації. При збільшенні товщини шару матриці до 500 та 700 мкм час її висушування значно збільшується і час стабілізації системи становить більше 120 год, що є дуже витратним фактором при виробництві препарату.

Таким чином, з точки зору якості адгезійного шару, а також часу, необхідного для його сушки та стабілізації, тільки зразки з товщиною 200 та 300 мкм є придатними для подальшого вивчення з метою створення ТТС з мерказолілом. Вони також є найбільш придатними за кількістю на-

несеної маси, що безпосередньо впливає на вибір геометричного розміру системи.

Підкладка є іншим важливим компонентом конструкції ТТС. Основними критеріями її відбору є такі:

- зовнішній вигляд (споживацькі властивості);
- біосумісність (відсутність токсичності при контакті зі шкірою);
- еластичність (відповідність еластичності основи ТТС);
- відсутність взаємодії з ЛР (хімічного або абсорбційного);
- мінімальна дифузійність ЛР;
- відсутність або мінімальна допустима кількість виділення сторонніх речовин у матрицю систе-

ми, що може ускладнити аналіз ТТС та призвести до появи токсичних властивостей (місцевоподразнювальної або алергізувальної дії);

– технологічність матеріалу в процесі виробництва (відсутність витягнення при протягці, достатня міцність на розрив, відсутність електростатичного заряду та ін.);

– світло- та вологонепроникність та ін.

Також особливо необхідно підкреслити важливість досягнення балансу адгезійності основи ТТС до її підкладки та шкіри. Щоб уникнути когезії або сповзання матеріалу, адгезія матриці до підкладки повинна бути вища ніж до шкіри. Це стосується також плівки (паперу), яка захищає липкий шар ТТС та повинна щільно триматися на матриці до аплікації системи та легко зніматися без пошкодження матричної основи [3].

З метою обрання оптимальної підкладки нами були вивчені властивості трьох матеріалів, які

повністю відповідають усім переліченим умовам: плівка поліетилентерефталатної, віскозного полотна та тканини ацетатної. Дослідження властивостей обраних матеріалів підкладки проводили при отриманні зразків ТТС з товщиною нанесеного шару 200 мкм.

Результати досліджень, які наведені в таблиці 2, свідчать, що віскозне полотно та ацетатна тканина не дозволяють одержати ТТС належного зовнішнього вигляду. Найкращою із досліджуваних матеріалів для нанесення маси обраного складу виявилась плівка поліетилентерефталатна, яка дозволяє зберігати систему протягом тривалого часу та за сукупністю характеристик є цілком придатною для використання як підкладки ТТС. Разом із захисним антиадгезійним папером вона дозволяє створити трансдермальну систему, яка відповідає усім вимогам зі зберігання та використання готового лікарського препарату.

Таблиця 2. Дослідження властивостей матеріалів підкладки ТТС

Технологічні параметри одержання ТТС	Матеріал підкладки		
	плівка поліетилентерефталатна	віскозне полотно	тканина ацетатна
Нанесення маси	маса наноситься рівномірно	тканина повністю промокає	тканина повністю промокає
Сушка при $t^{\circ} = 25-35^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год	шар підсихає (застигає), адгезія хороша	просочена адгезивом тканина підсихає; спостерігається липкість із зовнішньої сторони	просочена адгезивом тканина підсихає; спостерігається липкість із зовнішньої сторони
Зберігання при $t^{\circ}\text{кімн.}$ протягом 24 год	адгезійний шар рівномірний, стабілізований	не перевіряли	не перевіряли
Зберігання при $t^{\circ}\text{кімн.}$ протягом 10 діб	адгезійний шар рівномірний, стабілізований	не перевіряли	не перевіряли

Наступним етапом нашої роботи були дослідження щодо вибору геометричних розмірів ТТС. Розрахунковим методом було визначено, що при товщині матриці 300 мкм найоптимальнішою з технологічної та споживацької точок зору є система з розміром 5x5 см. Таким чином, загальна площа майбутньої ТТС складає 25 см². Готовий лікарський препарат пропонується пакувати у цефлен.

Кількість мерказолілу, яка повинна надходити з композиції у системний кровообіг протягом доби, було визначено нами у попередніх роботах [1]. Виходячи із величини площі системи та маси нанесеного шару, нами був розрахований вміст мерказолілу у запропонованій матричній основі, який має бути не менше 2 %.

Висновки. 1. Проведені дослідження із розробки інноваційної трансдермальної терапевтичної системи з діючою речовиною мерказолілом. Експериментальним шляхом визначено, що найоптимальнішими з технологічної та споживацької точок зору є такі показники системи: товщина шару матриці 300 мкм, геометричні розміри ТТС 5x5 см.

2. Для обрання задовільної підкладки системи були проведені дослідження трьох перспективних матеріалів. Науково доведено, що тільки плівка поліетилентерефталатна може бути використана для створення запропонованої ТТС.

3. Розрахунковим методом визначено, що вміст мерказолілу у запропонованій матричній основі повинен складати не менше 2 %.

Література

1. Перспективи створення нового лікарського препарату з мерказолілом у вигляді трансдермальної терапевтичної системи / Ратушний С. В., Буцька В. Є., Загорій В. А. [та ін.] // Зб. наукових праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2010. – Вип. 19. – Кн. 1. – С. 590–595.
2. Заявка на видачу патенту України на корисну модель № u2012 01131 від 03.02.2012 р. Склад адгезійної полімерної композиції матричної трансдермальної терапевтичної системи / В. Є. Буцька, С. В. Ратушний, Т. О. Шитеєва.
3. Тохмачи В. Н. Трансдермальные терапевтические системы на основе полимерной гидрофильной матрицы: дисс. ... канд. фармац. наук : 15.00.01. – М., 2008. – 255 с.
4. Multicomponent chemical enhancer formulations for transdermal drug delivery: More is not always better / Anubhav Arora, Edward Kisak, Pankaj Karande [et al.] / Journal of Controlled Release. – 2010. – Vol. 144. – P. 175–180.
5. Adhesion testing of transdermal matrix patches with a probe tack test – In vitro and in vivo evaluation / Eva Gutschke, Stefan Bracht, Stefan Nagel, Werner Weitschies / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2010. – Vol. 75. – P. 399–404.
6. Transdermal and transbuccal drug delivery systems: Enhancement using iontophoretic and chemical approaches / Longsheng Hu, Sergio M.C. Silva, Bassam B. Damaj [et al.] / International Journal of Pharmaceutics. – 2011. – Vol. 421. – P. 53–62.
7. Piyush Jain. Inhibition of crystallization in drug-in-adhesive-type transdermal patches / Piyush Jain, Ajay K. Banga / International Journal of Pharmaceutics. – 2010. – Vol. 394. – P. 68–74.
8. Qiuxi Fan. Iontophoretic transdermal drug delivery system using a conducting polymeric membrane / Qiuxi Fan, Kamallesh K. Sirkar, Bozena Michniak / Journal of Membrane Science. – 2008. – Vol. 321. – P. 240–249.
9. Vadim F. Lvovich / AC electrokinetic platform for iontophoretic transdermal drug delivery / Vadim F. Lvovich, Ellen Matthews, Alan T. Riga, Lakshmi Kaza / Journal of Controlled Release. – 2010. – Vol. 145. – P. 134–140. <http://www.wikipharm.com.ua/instruction/4720/>

РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С МЕРКАЗОЛИЛОМ

В. Е. Буцька, С. В. Ратушний, Т. А. Шитеєва

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика

Резюме: в статье представлены результаты исследований по разработке инновационной трансдермальной терапевтической системы с действующим веществом мерказоліл. Экспериментальным путем доказано, что самыми оптимальными с технологической и потребительской точек зрения являются следующие показатели системы: толщина матрицы 300 мкм, геометрические размеры ТТС 5x5 см. Также проведенными исследованиями выбрана подходящая подкладка системы и расчетным методом определено, что в предложенной матричной основе содержание мерказолила должно составлять не менее 2 %.

Ключевые слова: трансдермальная терапевтическая система, мерказоліл, подложка, адгезионная композиция, матричная основа.

CREATION OF THE COMPOSITION AND THE TECHNOLOGY OF THIAMAZOLE TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM

V. Ye. Butska, S. V. Ratushnyi, T. O. Shytieyeva

National Medical Academy of Post-Graduate education by P. L. Shupyk

Summary: the article shows the results of investigation of the innovative thiamazole transdermal therapeutic system. As the result of the experiments the following parameters were proved as the most optimal: thickness of the system – 300 μm, geometrical dimension – 5x5 cm. Also, the appropriate base of the system was selected and quantity of the thiamazole into the final composition was identified.

Key words: transdermal therapeutic system, thiamazole, adhesive composition, matrix basis.

МАТЕМАТИЧНЕ ПЛАНУВАННЯ ЯК ЕТАП РОЗРОБКИ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСОБУ

©Л. І. Шульга, І. П. Стороженко¹

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: за допомогою методу математичного планування встановлено вплив факторів: співвідношення сировина-екстрагент, час настоювання, концентрація спирту етилового на параметр «густина настоянки». Визначено, що час настоювання серед всіх досліджуваних факторів є малозначущим. Отримано модель квадратичної залежності. Для кращої узгодженості з експериментальними даними у подальшому необхідно використовувати моделі більш високого (третього) порядку.

Ключові слова: математичне планування, розробка складу та технології, рослинний засіб.

Вступ. Розробка нових фітохімічних препаратів широкого спектра фармакологічної дії продовжує залишатися важливим завданням сучасної фармацевтичної технології. Тому актуальним є проведення досліджень зі створення лікарських засобів на основі рослинної сировини для застосування у стоматологічній практиці при запальних процесах пародонта і слизової оболонки порожнини рота [7].

Проведеними попередніми дослідженнями обґрунтовано якісний склад та кількісний вміст вихідної лікарської рослинної сировини (ЛРС) складної настоянки та вивчено її технологічні властивості. При розробці технології фітозасобу для терапевтичної стоматології необхідно забезпечити максимальне вилучення біологічно активних речовин з ЛРС. Для вирішення даного завдання потрібно враховувати вплив всіх факторів на процес екстрагування [4, 5, 6].

Для оптимізації процесів отримання екстракційних препаратів зі зборів рослинних композицій раціонально використовувати інтегрований пакет обробки статистичних даних, наприклад StatSoft [3], як найпопулярніший серед статистичних програм.

Мета роботи – отримання регресійної моделі фітохімічного процесу для обґрунтування складу і технології екстракційного препарату для стоматології.

Методи дослідження. Як об'єкти для проведення запланованого дослідження використано модельні настоянки з рослинної суміші, яка містить кореневища і корені родовика, кореневища айру і корені солодки.

При виготовленні зразків настоянок співвідношення сировина : екстрагент становило 1:5; 1:7,5 та 1:15 (фактор x). Наступний фактор t – час настоювання (7, 9, 11 діб). Як екстра-

гент застосовували водно-спиртові суміші з концентрацією спирту етилового 40, 60, 80 % (фактор C). Як функцію відгуку, керуючись вимогами ДФУ до статті «Настойки», вибрано параметр – густину (ρ), яка залежить від вищеперелічених факторів. При використанні випадкової вибірки необхідно встановити пошукову залежність у класі ступеневих поліномів, тобто відшукати функцію $f(x, t, C)$, яка є найближчою до $\rho(x, t, C)$.

Оскільки густина настоянки є складною функцією від C , при аналізі функції відгуку ми повинні враховувати вплив на густину настоянки концентрації спирту етилового, який застосовано при виготовленні кожного з модельних зразків. Крім означеного, ще ряд факторів (температура навколишнього середовища, чистота екстрагенту та ін.) можуть чинити вплив на значення досліджуваного показника. Для уникнення пов'язаних з цим помилок, аналізували розраховані значення відносної густини як відношення густини настоянки до густини спиртових розчинів – ρ_0 , які визначали окремо.

Екстракцію ЛРС проводили шляхом мацерації. Оскільки ми передбачали, що залежність густини від факторів може бути нелінійною, то застосовували центральний композитний рототабельний план (ЦКРП) другого порядку, який реалізовано в пакеті StatSoft [1,2,4].

Результати й обговорення. Матрицю планування досліджень при використанні ЦКРП представлено у таблиці 1, до якої внесено одержані значення функції відгуку виготовлених за планом 18 зразків настоянок.

На підставі одержаних результатів при визначенні густини водно-спиртових сумішей у діапазоні від 20 до 90 % побудовано регресійну модель другого порядку

Таблиця 1. Матриця планування з одержаними експериментальними значеннями

№ за/п	Фактори						Функція відгуку	
	співвідношення сировина-екстрагент		час настоювання		концентрація спирту етилового		розрахункова	експериментальна
	x	$7,5(x - \bar{x})$	t , діб	$\frac{t - \bar{t}}{2}$	C , %	$\frac{C - \bar{C}}{20}$	ρ/ρ_0	$(\rho/\rho_0)_e$
1	1:5	+1	11	+1	80	+1	1,05041	1,04959
2	1:15	-1	11	+1	80	+1	1,02918	1,02769
3	1:5	+1	11	+1	40	-1	1,01716	1,01687
4	1:15	-1	7	-1	40	-1	1,00617	1,00490
5	1:5	+1	7	-1	40	-1	1,01064	1,01004
6	1:15	-1	7	-1	80	+1	1,02324	1,02144
7	1:5	+1	7	-1	80	+1	1,04094	1,04000
8	1:15	-1	11	+1	40	-1	1,00915	1,00800
9	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02600
10	1:7,5	0	9	0	23,36	-1,6818	1,00475	1,00363
11	1:7,5	0	12,36	+1,6818	60	0	1,02877	1,03000
12	1:4,07	+1,6818	9	0	60	0	1,03195	1,03253
13	1:7,5	0	9	0	93,63	+1,6818	1,04707	1,04903
14	1:7,5	0	5,63	-1,6818	60	0	1,01831	1,02005
15	1:47,1	-1,6818	9	0	60	0	1,01033	1,01272
16	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02366
17	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02388
18	1:7,5	0	9	0	60	0	1,02635	1,02760

$\rho_0 = a_0 + a_1C + a_2C^2$, де: $a_0 = 0,9853 \pm 0,0004$,
 $a_1 = -1,8764 \cdot 10^{-4} \pm 2,1943 \cdot 10^{-5}$ і $a_2 = -1,676 \cdot 10^{-5} \pm 2,5757 \cdot 10^{-6}$. Коефіцієнти детермінації

$R^2 = 0,99992$ і $R^2_{adjusted} = 0,99986$ близькі до одиниці, що свідчить про узгодженість теоретичного рівняння з експериментальними даними.

За допомогою програми «Statistica» StatSoft отримано коефіцієнти поліноміальної регресії

відносної густини настоянки ρ/ρ_0 (табл. 2).

Аналіз значущості цих коефіцієнтів проведено за T -тестом для імовірності 0,95 і представлено на карті Парето (рис. 1). На підставі одержаних даних відмічаємо, що значення T -критерію коефіцієнтів для складових x , t , C і $x \cdot C$ більше критичного значення 2,57, а для складових x^2 , t^2 , $x \cdot t$, $C \cdot t$ і C^2 менше. Але коефіцієнти складових x^2 , t^2 , $x \cdot t$ і $C \cdot t$ до критичного значення і тому у подальшому вважаємо їх незначущими.

Таблиця 2. Регресійні коефіцієнти

Коефіцієнт детермінації	$R^2 = 0,99171$; $R^2_{adjusted} = 0,97678$		
	Фактор	середнє значення коефіцієнтів	довірчий інтервал $p = 0,95$
Середній		0,970666	0,896841 1,044490
Сировина: екстрагент (x)		-0,001592	-0,223029 0,219845
Сировина: екстрагент (x^2)		-0,414090	-0,952386 0,124206
Час настоювання (t)		0,004028	-0,007386 0,015443
Час настоювання (t^2)		-0,000248	-0,000846 0,000350
Кількість етанолу (C)		0,000179	-0,000651 0,001008
Кількість етанолу (C^2)		$3,869 \cdot 10^{-7}$	-0,000006 0,000005
$(x \cdot t)$		0,006628	-0,008806 0,022062
$(x \cdot C)$		0,002480	0,000936 0,004023
$(C \cdot t)$		0,000018	-0,000033 0,000070

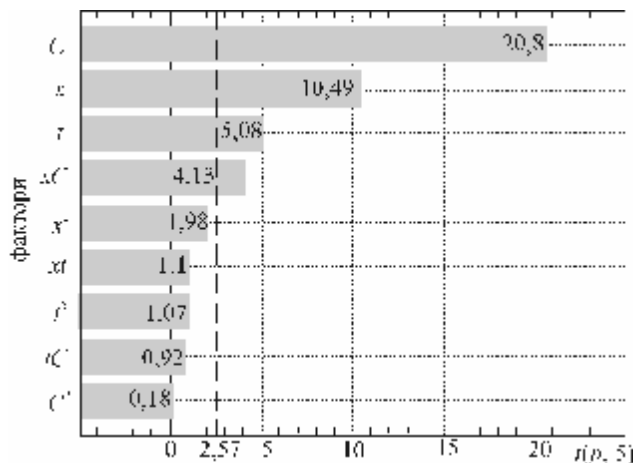


Рис. 1. Карта Парето.

Проаналізуємо адекватність моделі в цілому. Коefіцієнти детермінації моделі $R^2 = 0,99171$; $R^2_{adjusted} = 0,97678$ наближені до одиниці. З іншого боку, близькість коefіцієнта детермінації до оди-

$$\frac{\rho}{\rho_0} = 0,970666 - 1,592 \cdot 10^{-3} x - 0,4141x^2 + 4,028 \cdot 10^{-3} t - 2,48 \cdot 10^{-4} t^2 + 1,79 \cdot 10^{-4} C - 3,869 \cdot 10^{-7} C^2 + 2,48 \cdot 10^{-3} xC + 6,628 \cdot 10^{-3} xt + 1,8 \cdot 10^{-5} tC$$

де $\rho_0 = 0,985 - 1,876 \cdot 10^{-4} C - 1,676 \cdot 10^{-5} C^2$.

Докладніше зупинимося на взаємозв'язку показників відносної густини зразків настоянок і досліджуваних факторів.

Залежність відносної густини ρ/ρ_0 модельних настоянок від часу настоювання наведено на рисунку 2.

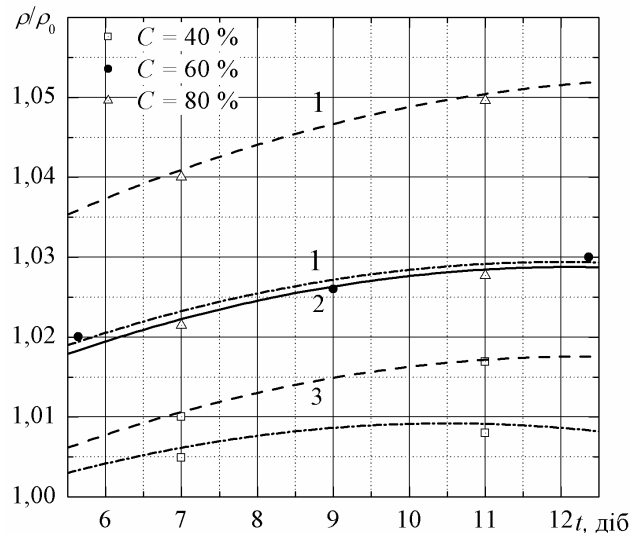


Рис. 2. Регресійна залежність відносної густини настоянки від часу для різних значень факторів співвідношення сировина-екстрагент (x) і концентрації спирту етилового (C), де 1 – 80 %; 2 – 60 %; 3 – 40 %.

----- x = 1:5; ——— x = 1:7,5; - - - - - x = 1:15.

ниці може бути наслідком надмірної точності даної моделі при описуванні емпіричних даних, наявних в незначній кількості. Тому перевіряємо адекватність моделі за допомогою F-тесту. Значення цього критерію моделі без урахування коefіцієнта при C^2 $F_{without C^2} = 6,82$ при критичних значеннях $F(0,95; 4; 3) = 9,12$ і $F(0,9; 4; 3) = 5,34$.

Отримана модель без складової C^2 за F-тестом знаходиться на межі довірчого інтервалу прийняття гіпотези щодо адекватності моделі. Відмічаємо більшу узгодженість повної моделі з експериментом.

F-критерій повної моделі $F_{full} = 2,91$ менше, ніж критичні значення $F(0,95; 3; 3) = 9,28$ і $F(0,9; 3; 3) = 5,39$. Отримана модель за ЦКРП другого порядку є адекватною на рівні значущості 0,1 і 0,05 при урахуванні всіх коefіцієнтів регресійного рівняння (табл. 2). Таким чином, регресійне рівняння виглядає так:

Відносне збільшення ρ/ρ_0 в розглянутому інтервалі часу не перевищує 1%, що відповідає випадку $C = 80 \%$ при $x = 1:5$. Отже, обраний часовий інтервал близький до стаціонарного процесу і значення відносної густини залежать від часу незначно. Особливо це слушно для зразків, де значення $C = 40 \%$, а $x = 1:15$.

За рисунком 2 також відмічаємо зростання відносної густини настоянок із збільшенням концентрації спирту етилового і змін співвідношення сировина-екстрагент. Проаналізуємо дані залежності більш ґрунтовно.

На рисунку 3 представлено регресійну залежність відносної густини настоянок від концентрації спирту етилового.

Значення відносної густини настоянок збільшуються разом із зростанням концентрації екстрагенту за залежністю, близькою до лінійної. Також можливо зробити припущення щодо переважаючої частки екстрагованих речовин із густиною, що більше за ρ_0 над часткою, густина яких менше за ρ_0 . Відомості про наявність біологічно активних сполук вихідної рослинної сировини настоянки вказують, що отримана модель не відображає дану обставину. Опосередковано про останнє свідчить неповна узгодженість з експериментом у центрі плану та при $x=1:15$. Врахування вищенаведеного потребує застосування більш точної моделі.

У цілому зазначимо однотипність отриманих кривих, без екстремумів. Максимум і мінімум відносної густини відповідають межах інтер-

валів. При збільшенні значення фактора співвідношення сировина-екстрагент похідна відносної густини ρ/ρ_0 за C зростає, що помітно за збільшенням кутових коефіцієнтів прямих. Відмічаємо також незначний вплив фактора часу.

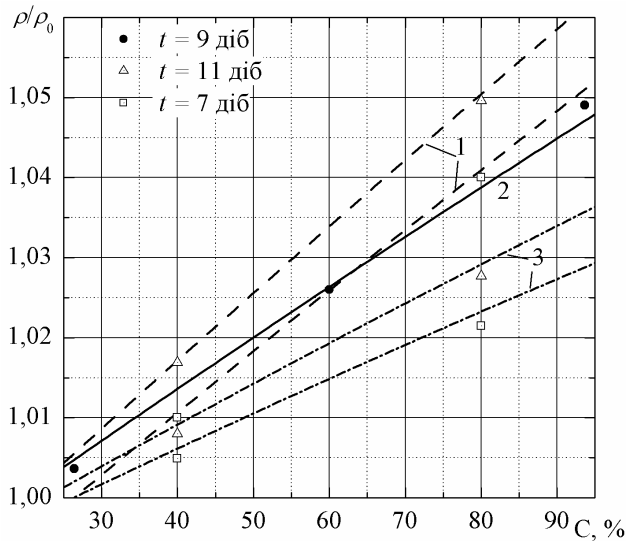


Рис. 3. Регресійна залежність відносної густини настоянки від концентрації спирту етилового для різних значень часу настоювання (t) та співвідношення сировина-екстрагент (x), де: 1 – $x = 1:5$; 2 – $1:7,5$; 3 – $1:15$.
----- $t = 11$ діб; — $t = 9$ діб; - - - $t = 7$ діб

но, зумовлений недостатньою точністю моделі поблизу границь. Помилковою буде і апроксимація. Усі криві повинні наближатися до одиниці при $x \rightarrow 0$. Однак поблизу одиниці, при $x \rightarrow 0$, знаходяться тільки криві зразків, у яких як екстрагент використано 40 % спирт етиловий.

Для $C = 60\%$ значення $r/r_0 \rightarrow 1,006$, а для $C = 60\%$ при $t = 11$ днів $\rho/\rho_0 \rightarrow 1,013$. Спостерігаємо зростання відносної густини для даних визначень лише на 1–2 % при збільшенні x від 1:15 до 1:5.

Висновки. 1. Отримано трифакторну регресійну модель для густини настоянок за центральним композитним рототабельним планом другого порядку, яка є адекватною експериментальним даним на рівні значущості 0,1 і 0,05 при урахуванні всіх коефіцієнтів регресійного рівняння.

На рисунку 4 наведено регресійну залежність відносної густини настоянки від фактора співвідношення сировина-екстрагент.

Одержані залежності нелінійні, мають тенденцію до насичення, що відповідає фізичним уявленням. Екстремум у випадку $C = 40\%$, ймовір-

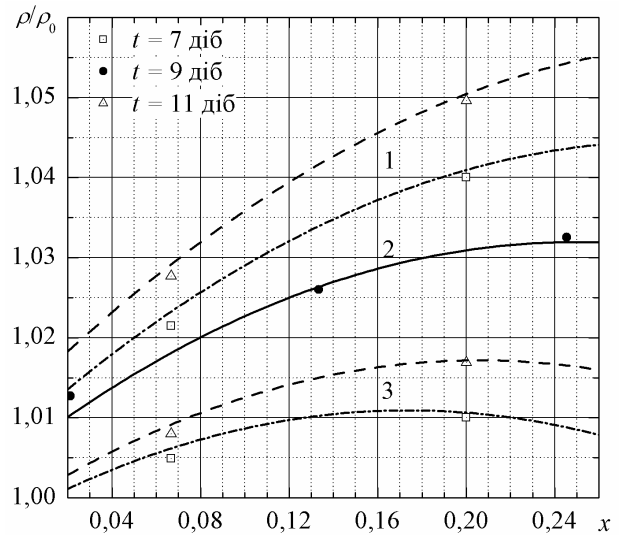


Рис. 4. Регресійна залежність відносної густини настоянки від фактора співвідношення сировина-екстрагент для різних значень часу настоювання (t) і концентрації спирту етилового (C), де: 1 – 80%; 2 – 60%; 3 – 40%.
----- $t = 11$ діб; — $t = 9$ діб; - - - $t = 7$ діб

2. Визначено, що серед всіх досліджуваних факторів час настоювання є малозначущим фактором, оскільки при збільшенні часу настоювання модельних зразків від 9 до 11 днів зміни значень відносної густини модельних зразків не перевищують 1%.

3. Одержана модель квадратичної залежності є недостатньою для виявлення тонких ефектів, пов'язаних з екстракцією всього спектра біологічно активних речовин, густина яких може бути як більша, так і менша за густину використаного екстрагента. Використання залежності більш високого порядку може мати кращу узгодженість з експериментальними даними, охопити та виявити ці ефекти. Все вищепідсумоване спонукає до застосування моделі третього порядку для проведення визначень і є предметом запланованого дослідження.

Література

1. Ахназарова С. Л. Методы оптимизации эксперимента в химической технологии : учеб. пособие для вузов / С. Л. Ахназарова, В. В. Кафаров. – [2-е изд.]. – М. : Высшая школа, 1985. – 327 с.
2. Бондарь А. Г. Планирование эксперимента при оптимизации процессов химической технологии / А. Г. Бондарь, Г. А. Статюха, И. А. Потяженко. – К. : Вища школа, 1980. – 264 с.
3. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. [2-е изд.] / В. Боровиков. – СПб. : «Питер», 2003. – 688 с.
4. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко [та ін.]; під ред. Т. А. Грошового. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
5. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т. А. Грошовий, Н. М. Белей, Л. І. Кучеренко [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2007. – № 1. – С. 21–29.
6. Шульга Л. И. Создание и анализ поверхности отклика при моделировании процесса экстрагирования / Л. И. Шульга, В. А. Жук, А. Ф. Пиминов // Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм : Всерос. науч.-практ. интернет-конф. с международным участием, 27 апр. 2011 г. : материалы конф. – Курск, 2011. – С. 223–225.
7. Shulga L. I. Experimental substantiation of herb material selection in the making of complex tincture for periodontics / L. I. Shulga, S. V. Biriukova, O. F. Piminov // Annals of Mechnikov Institute. [Электронный ресурс]. – 2011. – № 1. – P. 30–33.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ КАК ЭТАП РАЗРАБОТКИ СОСТАВА И ТЕХНОЛОГИИ ФИТОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Л. И. Шульга, И. П. Стороженко¹

Институт повышения квалификации специалистов фармации,

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: с помощью метода математического планирования установлено влияние факторов: соотношение сырье-экстрагент, время настаивания, концентрация спирта этилового на параметр «плотность настойки». Определено, что время настаивания среди всех исследуемых факторов – малозначущий фактор. Получена модель квадратичной зависимости. Для более полной согласованности с экспериментальными данными в дальнейшем необходимо использовать модели более высокого (третьего) порядка.

Ключевые слова: математическое планирование, разработка состава и технологии, растительное средство.

MATHEMATICAL PLANNING AS A STAGE OF FORMATION AND TECHNOLOGY OF PHYTOTHERAPY REMEDY

L. I. Shulha, I. P. Storozhenko¹

Institute of Pharmacy Professionals Qualification Improvement,

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: with the use of mathematical planning method, influences of such factors as raw material-to-extractant ratio, infusion time and concentration of ethanol on tincture density were found. It was determined that infusion time is minor among all investigated factors. A model of quadratic dependence was obtained. Making a better matching with experimental data in the future requires higher-order models (third-order e.g.).

Key words: mathematical planning, formation and technology, remedy.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. О. Васюк

УДК 615.322:635.64:635.21:615.918:543.422.7

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ТРОПАНОВИХ АЛКАЛОЇДІВ У НАДЗЕМНІЙ ЧАСТИНІ ОВОЧЕВИХ РОСЛИН РОДИНИ SOLANACEAE МЕТОДОМ ЕКСТРАКЦІЙНОЇ ФОТОМЕТРІЇ

© **В. А. Міщенко, Ю. С. Прокопенко, С. В. Гарна, О. С. Головченко**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: у роботі наведено результати визначення алкалоїдів групи тропану в екстрактах із надземної частини овочевих рослин родини Solanaceae: картоплі, томату, перцю стручкового та баклажана. Визначення алкалоїдів проводили методом екстракційної фотометрії. Як розчин порівняння використовували розчин стандартного зразка атропіну. Результати дослідження показали, що спектри поглинання випробовуваних розчинів з усіх рослин характеризуються наявністю максимумів поглинання за довжини хвилі 418 нм. Розраховано кількісний вміст суми алкалоїдів у траві картоплі, томату, перцю стручкового та баклажана у перерахунку на атропін.

Ключові слова: рослинна сировина, овочеві рослини, алкалоїди, атропін, екстракційна фотометрія.

Вступ. Однією з економічно вигідних та поширених рослинних родин є родина пасльонових, або Solanaceae [8]. Ця родина нараховує більше 2500 видів та об'єднує у своєму складі як отруйні та небезпечні, так і їстівні рослини, які використовують у харчовій промисловості [6, 12]. До останніх відносять картоплю (*Solanum tuberosum* L.), томат (*Solanum lycopersicum* L.), перець стручковий (*Capsicum annuum* L.) та баклажан (*Solanum melongena* L.).

Овочеві культури родини пасльонових використовують як в офіциналній, так і в народній медицині. З лікувальною метою застосовують бульби картоплі як джерело для одержання крохмалю, глюкози, спирту та молочної кислоти, а також як антацидний, ранозагоювальний, протизапальний засіб [2, 7]. Плоди томата застосовують при серцево-судинних захворюваннях, гіпоацидному гастриті, анемії, як послаблювальний засіб [2, 10]. Плоди перцю стручкового тривалий час використовують в офіциналній та народній медицині як подразнювальний та відволікаючий засіб для лікування захворювань суглобів, при обмороженнях, для лікування випадання волосся тощо [4]. Плоди баклажанів використовують для покращення роботи шлунково-кишкового тракту [11].

Надземна частина цих рослин є відходом харчової промисловості та не використовується через недостатньо вивчений хімічний склад даної сировини. Є дані джерел літератури про вміст у надземній частині овочевих рослин родини пасльонових невеликої кількості флавоноїдів, ефірної олії, альдегідів та глікоалкалоїдів, серед яких переважають соласодин, соланін, чаконін, томатидин та томатин. Інформація щодо вмісту

характерних для родини Solanaceae тропанових алкалоїдів у надземній частині картоплі, томата, перцю болгарського та баклажана практично відсутня [9, 10].

У фармацевтичній промисловості джерелами отримання тропанових алкалоїдів є лікарська рослинна сировина беладони, дурману та блекоти – рослин із обмеженою природною сировинною базою. Враховуючи це, а також той факт, що багатотоннажні об'єми відходів надземних частин овочевих рослин родини пасльонових дозволяють використовувати їх як перспективну вторинну сировину для отримання біологічно активних речовин, набуло актуальності дослідити вміст тропанових алкалоїдів у траві картоплі, томата, перцю стручкового та баклажана. Нами був обраний метод екстракційної фотометрії через його високу специфічність, точність, чутливість та експресність [1]. За основу при розробці методики ми використовували методику кількісного визначення атропіну у настійці беладони [3].

Методи дослідження. Досліджували надземну частину картоплі, перцю болгарського, томата та баклажана, які були зібрані у різних регіонах України. З висушеної сировини готували екстракти 1:10, для чого використовували 40 % спирт етиловий. З отриманих екстрактів готували випробовувані розчини.

Приготування випробовуваного розчину. 1 мл спиртового екстракту висушили досуха у випарувальній чашці, сухий залишок розчинили у буферному розчині з рН 7,5 та перенесли у ділильну лійку. Додали розчин бромтимолового синього, 10 мл хлороформу та збовтували протягом 3 хвилин. Хлороформну витяжку

відфільтрували через паперовий фільтр з натрію сульфатом безводним у мірну колбу ємністю 50 мл. Екстракцію хлороформом повторили ще двічі, відфільтрували через той самий фільтр, фільтр промили хлороформом. До об'єднаної хлороформної витяжки додали 10 мл розчину борної кислоти, довели спиртом етиловим 96 % до позначки. Отриманий розчин використовували для вимірювання оптичної густини.

Приготування розчину стандартного зразка атропіну. 0,1160 г субстанції атропіну (точна наважка) кількісно перенесли 10 мл води у ділильну лійку, додали 0,5 мл концентрованого розчину аміаку та тричі збовтували з 15 мл хлороформу. Хлороформну витяжку перенесли у мірну колбу на 100 мл, довели розчинником до позначки. 10 мл отриманого розчину перенесли у ділильну лійку ємністю 100 мл та довели хлороформом до позначки. 3 мл отриманого розчину помістили у ділильну лійку, додали 7 мл хлороформу, 0,5 мл розчину бромтимолового синього, 10 мл буферного розчину з рН 7,5 та збовтували протягом 3 хв. Хлороформну витяжку помістили у мірну колбу ємністю 50 мл, додали 10 мл розчину борної кислоти та довели спиртом етиловим 96 % до позначки.

Приготування буферного розчину з рН 7,5. До 0,5 М розчину натрію гідроксиду додавали концентровану фосфорну кислоту доти, доки потенціометрично не було встановлено значення рН 7,5.

Приготування розчину бромтимолового синього. Суміш, що складалася з 0,15 г бромтимолового синього та 0,15 г натрію карбонату, розчинили у невеликій кількості води у мірній колбі ємністю 100 мл при нагріванні. Після охолодження довели водою до позначки.

Приготування розчину борної кислоти. 0,5 г борної кислоти розчинили у суміші 25 мл спирту етилового 96 % та 20 мл води у мірній колбі ємністю 250 мл при нагріванні. Після охолодження розчину довели спиртом етиловим 96 % до позначки.

Кількісний вміст алкалоїдів у випробовуваних екстрактах у перерахунку на атропін обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A_1 \cdot 0,0003 \cdot 100}{A_0},$$

Література

1. Георгиевский В. П. Физико-химические методы анализа биологически активных веществ растительного происхождения / В. П. Георгиевский, Н. А. Казаринов, М. О. Карриев. – Ашхабад : Изд-во. «Ылым», 1976. – 311 с.
2. Гродзінський А.М. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / А. М. Гродзінський. – К. : Видав-

де A_1 – оптична густина випробовуваного розчину;

A_0 – оптична густина розчину стандартного зразка атропіну;

0,0003 – вміст атропіну у розчині стандартного зразку, г.

Результати й обговорення. В результаті проведеного дослідження встановлено, що спектри поглинання випробовуваних розчинів характеризуються наявністю максимумів поглинання за довжини хвилі 418 нм, що є достатньо близьким до значення максимуму поглинання розчину стандартної речовини атропіну – 420 нм.

За отриманими даними був розрахований вміст тропанових алкалоїдів у досліджуваних екстрактах. Вміст алкалоїдів у надземній частині картоплі, перцю стручкового, томата та баклажана (у розрахунку на 1 г сировини) становив відповідно 0,0022, 0,0016, 0,0018 та 0,0008 г у перерахунку на атропін. Слід зазначити, що за результатами визначення вмісту тропанових алкалоїдів у надземних частинах беладони, дурману звичайного та блекоти чорної (у розрахунку на 1 г сировини), проведеного аналогічними методом, вміст алкалоїдів становив відповідно 0,0037, 0,0033 та 0,0032 г у перерахунку на атропін [5].

Висновки. 1. Запропоновано методику визначення вмісту суми тропанових алкалоїдів у надземній частині картоплі, томата, перцю стручкового та баклажана методом екстракційної фотометрії.

2. Визначено, що найбільшим вмістом тропанових алкалоїдів у перерахунку на атропін характеризується надземна частина картоплі (0,0022 г у 1 г сировини), далі – надземні частини томата та перцю стручкового (0,0016 та 0,0018 г відповідно у розрахунку на 1 г сировини). Найменша кількість тропанових алкалоїдів спостерігається у надземній частині баклажана – 0,0008 г у 1 г сировини.

3. Отримані експериментальні дані дозволяють розглядати надземні частини овочевих культур родини Solanaceae як потенційну сировину для отримання тропанових алкалоїдів та фітотерапевтичних засобів на їх основі.

ництво «Українська енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.

3. Костенникова З. П. Оптимизация условий экстракционно-фотометрического определения алкалоидов группы тропана / З. П. Костенникова, И. В. Чичкова // Фармація, 1989 – № 5. – С. 35–39.

4. Орловецкая Н.Ф. Жгучее лекарство: применение перца стручкового однолетнего в народной, научной и гомеопатической медицине / Н. Ф. Орловецкая, А. И. Шрамко, А. Е. Габуз // Провізор. – №1, 2011.
5. Прокопенко Ю. С. Экстракційно-фотометричний аналіз вмісту тропанових алкалоїдів у лікарській рослинній сировині родини Solanaceae / Ю. С. Прокопенко, В. А. Мищенко, Н. Ю. Бевз // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – № 4. – 2011. – С. 188–192.
6. Сербін А. Г. Фармацевтична ботаніка / А. Г. Сербін, Л. М. Сіра, Т. О. Слободянюк. – Х. : Вид-во НФаУ, 2004. – 488 с.
7. Castillo R. Phylogenetic relationships of wild potatoes, *Solanum* / R. Castillo, D. Spooner // Systematic Botany. – № 22, 1997. – P. 45–83.
8. Dreux de Nettancourt. Incompatibility and Incongruity in Wild and Cultivated Plants. – Springer, 2001. – 356 с.
9. Griffin W. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids / W. Griffin, G.D. Lin // Phytochemistry. – Vol. 53. – № 6, 2000. – P. 623–637.
10. Knapp S. Tobacco to tomatoes: a phylogenetic perspective on fruit diversity in the Solanaceae / S. Knapp // Journal of Experimental Botany. – № 53, 2002. – P. 2001–2022.
11. Martine C. Phylogenetic relationships of andromonoecious and dioecious Australian species of *Solanum* subgenus *Leptostemonum* section *Melongenae*: inferences from ITS sequence data / C. Martine, D. Vanderpool, G. Anderson // Systematic Botany. – № 31, 2006. – P. 410–420.
12. Olmstead R. A molecular phylogeny of the Solanaceae / R. Olmstead, L. Bohs, H. A. Migid // Taxon. – № 57(4), 2008. – С. 1159–1181.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТРОПАНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ В НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ ОВОЩНЫХ РАСТЕНИЙ СЕМЕЙСТВА SOLANACEAE МЕТОДОМ ЭКСТРАКЦИОННОЙ ФОТОМЕТРИИ

В. А. Мищенко, Ю. С. Прокопенко, С. В. Гарная, О. С. Головченко

Национальный Фармацевтический Университет, Харьков

Резюме: в работе представлены результаты изучения алкалоидов группы тропана в экстрактах из надземных частей овощных растений семейства Solanaceae: картофеля, помидора, перца стручкового и баклажана. Определение алкалоидов проводили методом экстракционной фотометрии. В качестве раствора сравнения использовали раствор стандартного образца атропина. Результаты исследования показали, что спектры поглощения испытуемых растворов из всех растений характеризуются наличием максимумов поглощения при длине волны 418 нм. Рассчитано количественное содержание суммы алкалоидов в траве картофеля, помидора, перца стручкового и баклажана в пересчете на атропин.

Ключевые слова: растительное сырье, овощные растения, алкалоиды, атропин, экстракционная фотометрия.

DETERMINATION OF THE TROPAN ALKALOIDS IN GRASS OF VEGETABLE PLANTS OF SOLANACEAE FAMILY BY THE METHOD OF EXTRACTION PHOTOMETRY

V. A. Mishchenko, Yu. S. Prokopenko, S. V. Harna, O. S. Golovchenko

National University Of Pharmacy

Summary: results of determination of the tropan alkaloids in above-ground parts of vegetable plants of Solanaceae family: potato, tomato, pepper and egg-plant are presented in this article. Determination of alkaloids was carried out by the method of extraction photometry. Solution of the standard of atropine was used as reference solution. Results have shown that test solutions characterized of the presence of maximum of absorption at wavelength 418 nm. Assay of tropan alkaloids in above-ground parts of potato, tomato, pepper and egg-plant was carried out in a count on atropine.

Key words: natural extracts, vegetable plants, alkaloids, atropine, extraction photometry.

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ ТА СКЛАДУ НАНОЧАСТИНОК ЦИНКОЗАМІЩЕНОГО МАГНЕТИТУ

© І. О. Ведерникова, А. О. Коваль, А. В. Фаталієва

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено кристалічну структуру та склад синтезованих зразків цинк ферум (II) фериту. Методом рентгенофазового аналізу встановлено, що наночастинки мають структуру змішаної шпінелі з катіонами цинку в тетраедричних позиціях. Розроблені умови синтезу дозволяють одержати однофазний зразок із вмістом основної речовини 97,5 % при повній відповідності стехіометричного складу з мінімумом домішок.

Ключові слова: цинкозаміщений магнетит, шпінельна структура, склад.

Вступ. Позитивний досвід використання нанотехнологій у техніці мотивує подальший розвиток цього напрямку в фармацевтичній науці. Застосування наночастинок для створення фармацевтичних засобів відкриває кардинально нові підходи до їх використання, виводить фармацію на надклітинний рівень, що суттєво збільшує безпечність ліків та ефективність лікування. У разі застосування наночастинок з магнітними властивостями (синтетичні частинки феритів) з'являється можливість створити "розумні", магнітокеровані ліки [11, 13]. Використання лікарських засобів з магнітними (магнітокерованими) властивостями відзначається направленістю їх ефекту порівняно з традиційними лікарськими формами – можлива доставка до "органа-мішені" під дією магнітного поля, меншою токсичністю, а також більшою тривалістю терапевтичного ефекту, що диктує зменшення дози речовини, яку вводять [12]. Крім магнітних властивостей носіїв, їх використовують як самостійні терапевтичні засоби. Розробкою та виробництвом магнітних мікро- та наночастинок у промисловому об'ємі займаються зарубіжні американські та європейські фірми "Bangs Laboratories", "Polysciences Inc. Magforce Nanotechnologies AG".

Серед феритів найбільш вивченим є магнетит (FeFe_2O_4), який доволі часто використовують як магнітний наповнювач у лікарських засобах. Заміщення катіона феруму (II) іншим двовалентним катіоном металу призводить до утворення часток феритів нового складу, структури та до зміни їх властивостей. Магнітні матеріали з катіоном цинку в складі мають високі значення магнітних характеристик та широко застосовуються в техніці [8]. З іншого боку, катіон цинку відіграє важливу роль у регулюванні та врівноважуванні рівня цукру в організмі, бере участь у

синтезі білків, копіюванні генетичного матеріалу, кровотворенні, функціонуванні імунної та ендокринної систем.

Розроблено умови синтезу частинок цинк ферум (II) фериту, який можна розглядати як цинкозаміщений магнетит (40 % катіонів феруму (II) були заміщені катіоном цинку). Магнетит має структуру зворотної шпінелі: $\text{Fe}^{3+}[\text{Fe}^{2+}\text{Fe}^{3+}]\text{O}_4$. При заміщенні у структурі магнетиту іонів Fe^{2+} іонами Zn^{2+} на 40 % утворюється змішана шпінель: $\text{Zn}^{2+}_{0,4}\text{Fe}^{3+}_{0,6}[\text{Fe}^{2+}_{0,6}\text{Fe}^{3+}_{1,4}]\text{O}_4$. Можна припустити, що в результаті синтезу було одержано кристалічні зразки фериту стехіометричного складу $\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{2,6}\text{O}_4$ з параметрами кристалічної решітки, які відповідають шпінельній структурі.

Метою даної роботи було провести дослідження з підтвердження складу одержаних зразків цинкозаміщеного магнетиту зі структурою шпінелі стехіометричної формули $\text{Zn}_{0,4}\text{Fe}_{2,6}\text{O}_4$.

Методи дослідження. Наночастинки цинкозаміщеного магнетиту одержували шляхом сумісного осадження катіонів цинку (II), феруму (II) та (III) з водних розчинів їх солей натрію гідроксидом.

Рентгенофлуоресцентний аналіз проводили на енергодисперсійному аналізаторі "Quan X" ("TN Spectrace", США), кристалодифракційному скануючому рентгенофлуоресцентному аналізаторі "Спектроскан" ("Буревестник", Санкт-Петербург) із Li-F 2000 кристалоаналізатором за відомою методикою [4]. Близько 0,025 г цинк фериту (точна наважка) поміщають у пробофіксуючу вимірювальну кювету аналізатора. Визначають інтенсивність характеристичного випромінювання зразка в геометрії під кутом 45° зверху-вниз. Реєструють кванти в діапазоні 2÷25 кеВ. Час експозиції одного зразка – не більше 100 с. Розрахунок масових часток феруму, цинку та інших елементів проводять методом фундаментальних

параметрів за допомогою програми аналітичного комплексу "Quan X". Межі встановленої похибки вимірювання відповідають ДОСТ 27384-87 [2].

Рентгенофазовий аналіз [1] виконували на порошковому дифрактометрі "Siemens D500" в мідному випромінюванні з графітовим монохроматором. Було використано приблизно по 0,5 см³ зразка. Цю кількість ретельно розтирали та перемішували в алундовій ступці протягом 20 хв, після чого отриманий порошок поміщали в скляну кювету з робочим об'ємом 2×1×0,1 мм³ для реєстрації дифрактограм. Повнопрофільні дифрактограми вимірювали в інтервалі кутів 5 < 2θ < 120° з кроком 0,02° та часом накопичення 60 с. Первинний пошук фаз виконували в картотеці CDF-4 [10], після чого розраховували рентгенограми за методом Рітвельда з використанням програми FullCrof [7].

Результати й обговорення. Якісний та кількісний склад синтезованих наночастинок

цинк фериту встановлювали рентгенофлуоресцентним методом [6, 9]. Метод використовує сучасне обладнання, що дозволяє з високою експресністю ідентифікувати елементний склад зразка в діапазоні від кальцію до урану та знайдені елементи визначити кількісно, при цьому ідентифікуються не тільки основні елементи, а також і домішки, наявність яких досить істотна при застосуванні даної речовини в медицині.

За результатами досліджень складу синтезованих наночастинок цинк фериту рентгенофлуоресцентним методом, було одержано спектри основних елементів (рис. 1, а) та домішок (рис. 1, б). Спектр цинк фериту має три основних піки: Fe-K_α=1936 мÅ та K_β=1757 мÅ; Zn-K_α=1435 мÅ (рис. 1, а).

Розрахунки масових часток феруму, цинку та інших компонентів проводили методом фундаментальних параметрів (порівняння зі спектрами стандартних зразків особливо чистих елементів (рис. 2) по лінії K_α).

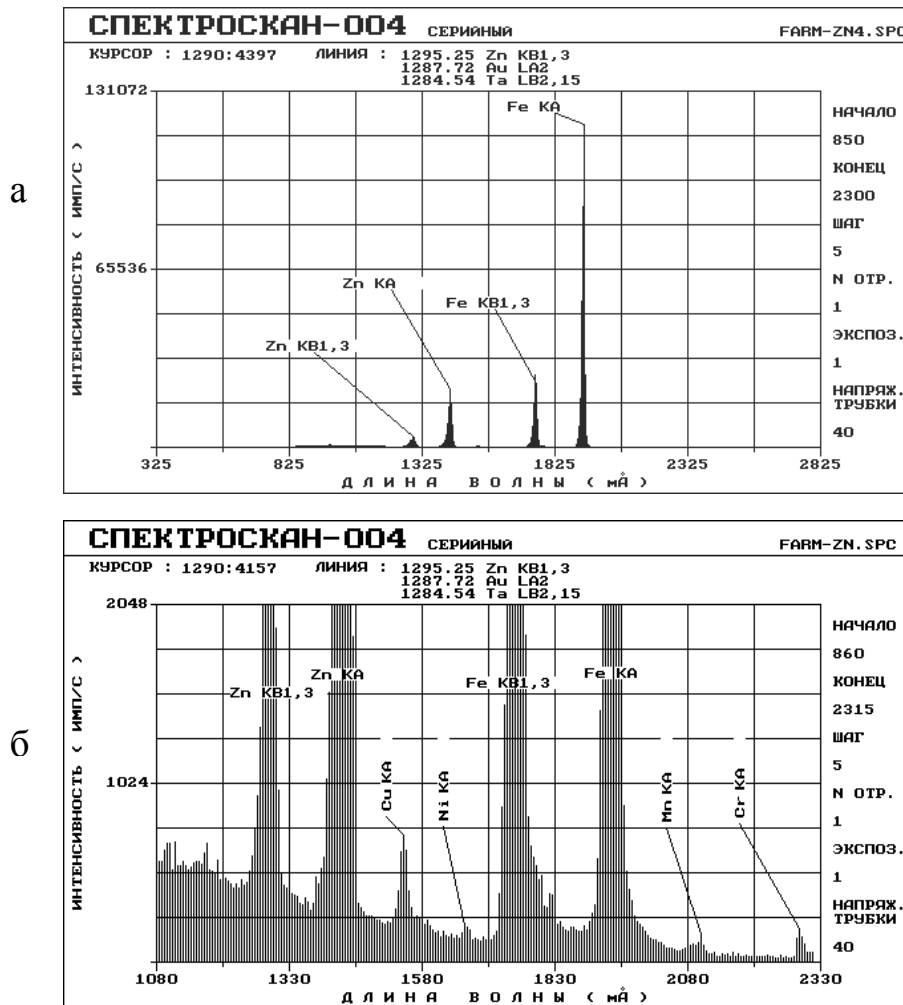


Рис. 1. Спектр зразка цинк ферум (II) фериту: а – основні елементи; б – домішки.

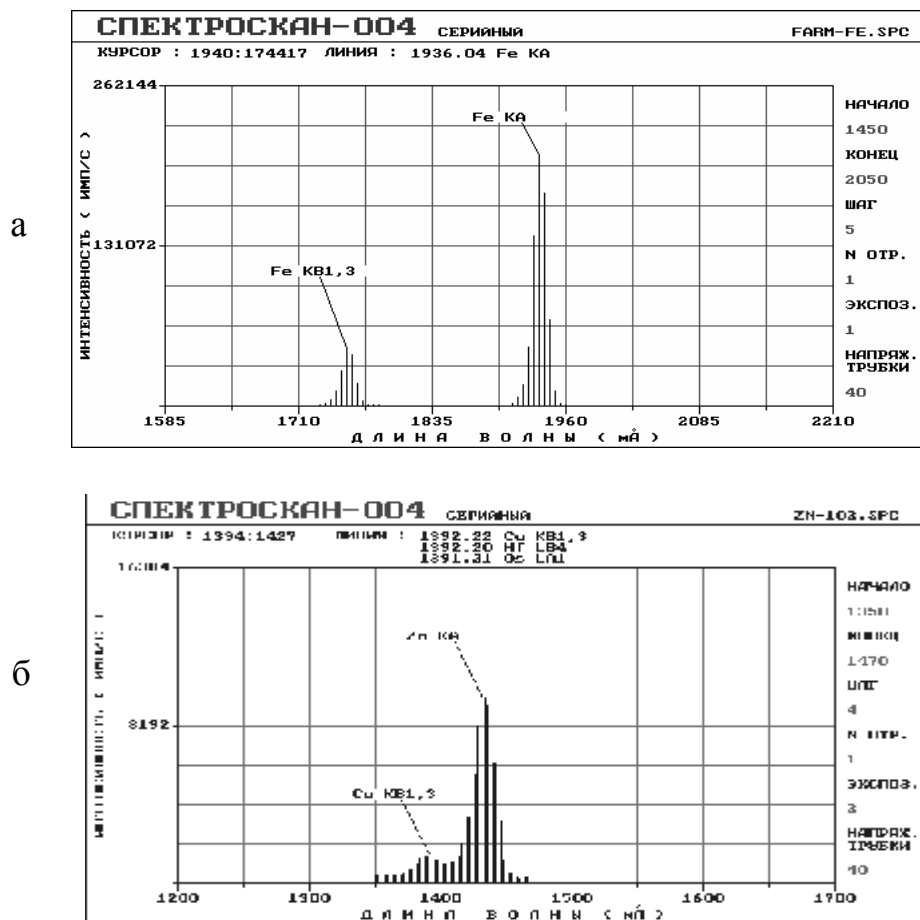


Рис. 2. Спектри стандартних зразків феруму (а) та цинку (б).

Було одержано такі результати визначення інтенсивності випромінювання і концентрації:

стандарт Fe ("ос.ч")	(206793,6±3402,9) імп/с	(100±1,6) %
зразок Zn _{0,4} Fe _{2,6} O ₄	(123910,7±483) імп/с	(59,92±0,39) %
стандарт Zn ("ос.ч")	(9066,5±72,4) імп/с	(100±0,8) %
зразок Zn _{0,4} Fe _{2,6} O ₄	(999,9±14,9) імп/с	(11,03±0,15) %

Результати визначення цинку та феруму (основних елементів) у синтезованому цинк фериті наведено в таблиці 1.

Встановлено, що масові частки цинку та феруму в зразку цинк фериту становлять 11,03 і 59,92 % відповідно, що добре узго-

Таблиця 1. Результати визначення основних елементів у синтезованому цинк фериті рентгенофлуоресцентним методом (P=0,95; n=5)

Цинк		Ферум	
масова частка, %	метрологічні характеристики	масова частка, %	метрологічні характеристики
11,27	$\bar{X}=11,03$	59,80	$\bar{X}=59,92$
11,43	$S^2=1,15 \cdot 10^{-1}$	60,45	$S^2=7,95 \cdot 10^{-1}$
10,58	$S=3,39 \cdot 10^{-1}$	58,50	$S=8,91 \cdot 10^{-1}$
11,03	$S_{\bar{X}}=1,51 \cdot 10^{-1}$	60,00	$S_{\bar{X}}=3,99 \cdot 10^{-1}$
10,84	$\Delta \bar{X}=3,23 \cdot 10^{-1}$	60,85	$\Delta \bar{X}=8,40 \cdot 10^{-1}$
	$\delta=2,90 \%$		$\delta=1,41 \%$

джується із стехіометричною формулою Zn_{0,4}Fe_{2,6}O₄.

Масові частки домішок (рис. 1,б) сумарно складають менше ніж 1 %:

Cu – 0,05 %; Co – 0,12 %; Mn – 0,10 %; Ca – 0,23 %; Ni – 0,02 %;

Cr – 0,11 %; Mg – 0,05 %; S – 0,02 %; Si – 0,04 %; Al – 0,02 %.

Сумарно масова частка двох елементів феруму та цинку складає 70,95 %, що в перерахун-

ку на вміст основної речовини в дослідних зразках становить 97,46 %.

Фазовий склад синтезованого зразка цинк фериту встановлювали за допомогою рентгенофазового аналізу. Отриману дифрактограму показано на рисунку 3.

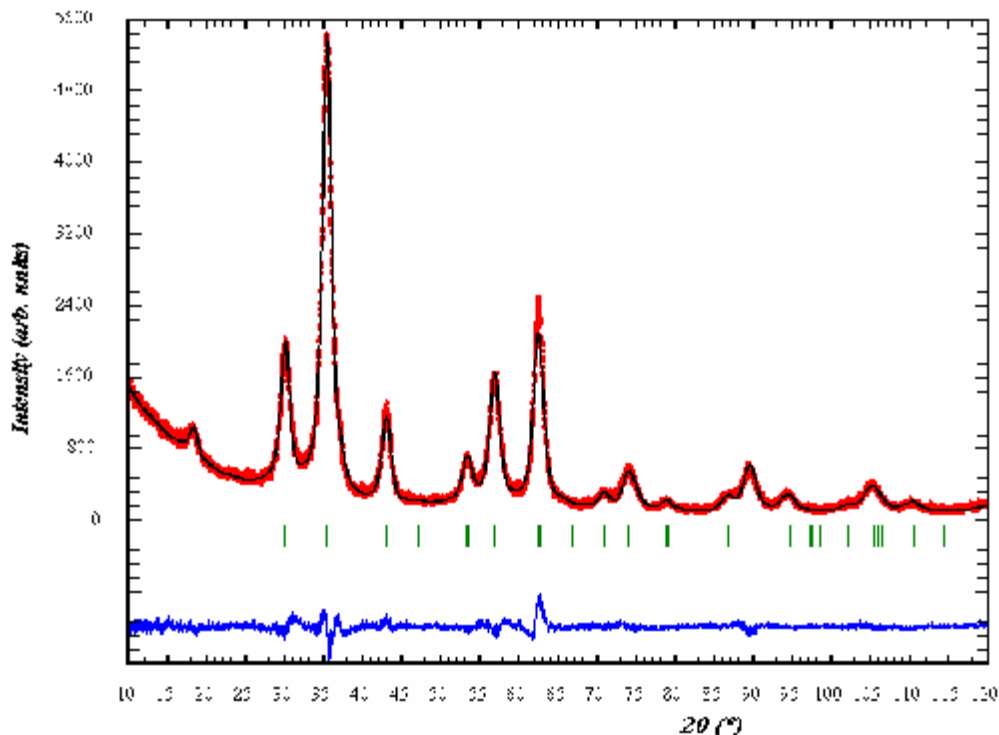


Рис. 3. Рентгенограма зразка цинк ферум (II) фериту.

За результатами пошуку в картотеці CDF-1, зразок є однофазним. Лінії, які спостерігаються на дифрактограмі, відповідають картці 22-1012 ($ZnFe_2O_4$), крім цього, зразок високодисперсний. Розрахунки за методом Рітвельда проводили з уточненням параметрів решітки та параметрів, які описують профіль рентгенівських ліній. Для врахування інструментальної функції профілю використовували рентгенограму лантан гексабориду. Як свідчать результати уточнення за методом Рітвельда, параметр решітки отриманої шпінелі складає 8,4045(3)Å, середній розмір кристалітів – 92 Å, при цьому середня максимальна напруга становить 0,27 %.

У літературі існують дані для параметра решітки подібних шпінельних структур: для зразка $ZnFe_yAl_{2-y}O_4$, який було одержано керамічним методом, значення параметра решітки становить 8,4409(3)Å [12], для складу $Zn_{0,333}Fe_{0,666}[Fe_{1,223}Zn_{0,612}]O_{3,914}$ параметр складає 8,4248Å [5]. Помітне розходження отриманого нами параметра решітки з літературними даними можна пояснити тим, що в досліджуваному зразку шпінелі цинк значною мірою заміщений іонами тривалентного феруму. Результати уточнення складу шпінелі

за методом Рітвельда показують, що октаедричні позиції в структурі досліджуваного зразка зайняті тільки ферумом, а в тетраедричних позиціях міститься 36 % цинку та 64 % феруму. Таким чином, склад досліджуваної шпінелі – $Zn_{0,36}Fe_{2,64}O_4$. Заселеність позицій кисню цим методом уточнити неможливо, як і валентність феруму в різних позиціях.

Отримана формула $Zn_{0,36}Fe_{2,64}O_4$ добре узгоджується із знайденими значеннями параметрів решітки та пояснює причину відмінності параметрів решітки досліджуваної цинкової шпінелі від літературних аналогів. Нестехіометричність складу призводить до виникнення мікронапруженості в решітці, дані про це також було одержано в результаті уточнення. Вона наближається до значення параметра решітки для чистого магнетиту (8,39Å).

Висновки. 1. За допомогою рентгенофлуоресцентного аналізу встановлено якісний та кількісний склад синтезованого зразка цинкзаміщеного магнетиту. Визначені масові частки цинку (11,03 %) та феруму (59,92 %) повністю відповідають стехіометрії зразка $Zn_{0,4}Fe_{2,6}O_4$. 2. Очікувана шпінельна структура синтезованого зразка була підтверджена рентгенофазовим

аналізом (параметр решітки отриманої шпінелі складає 8,4045(3)Å). Встановлено, що зразок є однофазним та високодисперсним із середнім розміром кристалітів 92 Å. Розроблені умови синтезу фериту з катіоном цинку дозволяють

отримати частинки нанорозмірного діапазону, відповідного стехіометричного складу з вмістом основної речовини 97,5 % та мінімумом домішок (за елементним складом належать до IV класу небезпеки [3]).

Література

1. Г. Б. Бокий Рентгеноструктурный анализ / Г. Б. Бокий, М. А. Порай-Кошиц – М. : Изд-во МГУ, 1964. – 582 с.
2. ГОСТ 27384-87 Вода. Нормы погрешностей измерений показателей состава и свойств. – Введ. 01.07.89. – М. : Изд-во стандартов, 1989. – 24 с.
3. Ершов Ю. А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю. А. Ершов, Т. В. Плетнева. – М. : Медицина, 1989. – 272 с.
4. Методика визначення концентрації металів у природних, питних, промислових стічних водах та донних відкладах методом рентгенофлуоресценції : ХЦСМ № 8-9096. – Затв. Держстандартом України 03.05.96. – Харків : УкрНЦОВ, 1996. – 27 с.
5. Crystal structure refinement of the mechanically activated spinel-ferrite / V. Sepelak, K. Tkacova, V. V. Boldyrev, U. Steinike // Materials Science Forum Journal. – 1996. – № 228. – P. 783–788.
6. European pharmacopoeia. – 4th ed. – Strasbourg : Council of Europe, 2001. – 2416 p.
7. FullProf. The FullProf Suite (for Windows and Linux) is formed by a set of crystallographic programs – Режим

доступу : <http://www.ill.eu/sites/fullprof/fp2k.htm>.

8. Khot N. Magnetic and structural properties of Magnesium Zinc Ferrites synthesized at different temperature / N. Khot, B. Shinde, B. Ladgaonkar // Advances in Applied Science Research – 2011. – 2 (4). – P. 460–471.
9. Lachance G. Quantitative X-Ray Fluorescence Analysis: Theory and Application / G. Lachance, F. Claisse / New York : Wiley, 1995. – 400 p.
10. PDF-4/Full File. Entries released in four PDF-4 / Products International Centre for Diffraction Data (ICDD). – Режим доступу : http://www.icdd.com/resources/PDF4Tutorial_files/slide0087.htm.
11. C. Rao The Chemistry of Nanomaterials / C. Rao, A. Muller, A. Cheetham / – Darmstadt : Wiley-VCH, 2004. – 741 p.
12. Temperature and composition dependence of the cation distribution in synthetic $ZnFe_yAl_{2-y}O_4$ ($0 < y < 1$) spinels / J. C. Waerenborgh, M. O. Figueiredo, J. M. P. Cabral, L. C. J. Pereira // Journal of Solid State Chemistry. – 1994. – № 111. – P. 300–309.
13. Wilfried A. Magnetism in medicine / A. Wilfried, H. Nowak – Berlin : Wiley-VCH, 2006. – 631 p.

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И СОСТАВА НАНОЧАСТИЦ ЦИНКОЗАМЕЩЕННОГО МАГНЕТИТА

И. А. Ведерникова, А. А. Коваль, А. В. Фаталиева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено кристаллическую структуру и состав синтезированных образцов цинк ферум (II) феррита. Методом рентгенофазового анализа установлено, что наночастицы имеют структуру смешанной шпинели с катионами цинка в тетраэдрических позициях. Разработанные условия синтеза позволяют получить однофазный образец с содержанием основного вещества 97,5 % при полном соответствии стехиометричного состава с минимумом примесей.

Ключевые слова: цинкозамещенный магнетит, шпинельная структура, состав.

STUDY OF STRUCTURE AND COMPOSITION OF NANOPARTICLES OF ZINC-SUBSTITUTED MAGNETITE

I. O. Vedernykova, A. O. Koval, A. V. Fataliyeva

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the crystal structure and composition of the synthesized samples of zinc ferum (II) ferrites were studied. The X-ray diffraction analysis method showed that the nanoparticles have the structure of mixed spinel with the cations of zinc in tetrahedral positions. The developed conditions of synthesis allow to obtain the single-phase sample containing the basic substance of 97,5 % in full compliance with the stoichiometric composition and with minimum of the impurities.

Key words: zinc-substituted magnetite, spinel structure, composition.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком

УДК 615:378.1].001.11/.004.14

КОНЦЕПЦІЯ ФОРМУВАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЗНАНЬ (ТЕОРЕТИЧНІ ТА ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ)

© **А. І. Бойко**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: опрацьовано концепцію формування знань у фармацевтичній галузі, розроблено методологію виділення фармацевтичних знань на моделі взаємодії протидіабетичних лікарських засобів.

Ключові слова: семантична фармацевтична інформація, інформаційний тезаурус, фармацевтичні знання, онтологія фармацевтичної діагностики, бази даних, бази знань.

Вступ. Одним із основних завдань, яке вирішувала класична інформатика 70 – 80 років ХХ ст., було опрацювання (на основі існуючої на той час електронно-обчислювальної техніки) систем для пошуку та отримання релевантної інформації. Для цього розробляли та використовували різні інформаційно-пошукові системи (ІПС), які вели пошук інформації за запитом у формі ключових слів (дескрипторів). Еволюція фармацевтичних ІПС та перспективи їх розвитку розглянуто у публікації [5].

Одночасно з цифровими технологіями, «паперова» інформатика активно використовувала пошук інформації за системою Універсальної десятикової класифікації (УДК), індексами якої формувався пошуковий образ наукового документа та запит для його виявлення. Інформаційні мови, в тому числі класифікаційного та дескрипторного типу, детально розглянуто у монографії [12].

Для оперативного доведення інформації до споживача створено систему науково-технічної інформації (НТІ), яка готувала аналітичні огляди, реферати тощо з різних наукових напрямків (у тому числі фармацевтичного характеру).

З 80-х років ХХ ст. через динамічне зростання чисельності публікацій (в т.ч. у галузі медицини та фармації), для полегшення інформаційного пошуку розпочалося проектування та використання комп'ютерних баз даних (БД). Огляд ідеології формування та розвитку фармацевтичних БД наведено у публікаціях [2, 3].

У 90-х роках ХХ ст., на початку ери Інтернету, обмежене наповнення мережі дозволяло проводити ефективний пошук необхідної інформації. Однак з його розвитком та динамічним зростанням накопичених даних швидкий пошук великих обсягів релевантної інформації став утрудненим. Констатовано прагматичні проблеми систематичного отримання даних доказової ме-

дицини [10]. Наприклад, пошук доказової інформації у бібліотеці Кокрана (The Cochrane Library) за дескриптором «diabetes» станом на 15.01.2012 р. видає 558 релевантних інформаційних джерел.

Тому теоретичною та практичною проблемою сучасної інформатики є опрацювання концепції забезпечення оперативними знаннями наукового або науково-практичного характеру з високими показниками повноти одержаних даних. Одним з шляхів вирішення цієї проблеми є перехід до комп'ютерних баз знань (БЗ).

Методи дослідження. При проведенні дослідження використано методи фармацевтичної інформатики, теорії семантичної інформації, побудови термінологічних тезаурусів, створення баз даних та баз знань.

Результати й обговорення. Базовим елементом теорії переходу від комп'ютерних БД до БЗ є концепція поняття «знання». Цікаво зазначити, що св.Тома Аквінський (St. Thomas Aquinas), у класичному трактуванні «знання – це висновки» [13], фактично розглядає це поняття за сучасними канонами інформатики. Серед них проблематиці створення фармацевтичних БЗ найбільше відповідає теорія семантичної інформації Ю. А. Шрейдера (1965), що обрана та доведена нами як фундаментальна для їх створення та функціонування [5]. Згідно з даною теорією, сукупність семантичної нової інформації певної галузі знань або окремої людини (впорядковані терміни, поняття, узагальнення, концепції, методології) формує галузевий або індивідуальний тезаурус («скарбницю знань»). Якщо отримана у будь-якій формі інформація поповнює або змінює тезаурус споживачів (споживача), вона є семантичною [14]. Закономірно, що під час такої зміни тезаурусу формуються нові знання. Цей процес відбувається за схемою, представленою на рисунку 1.

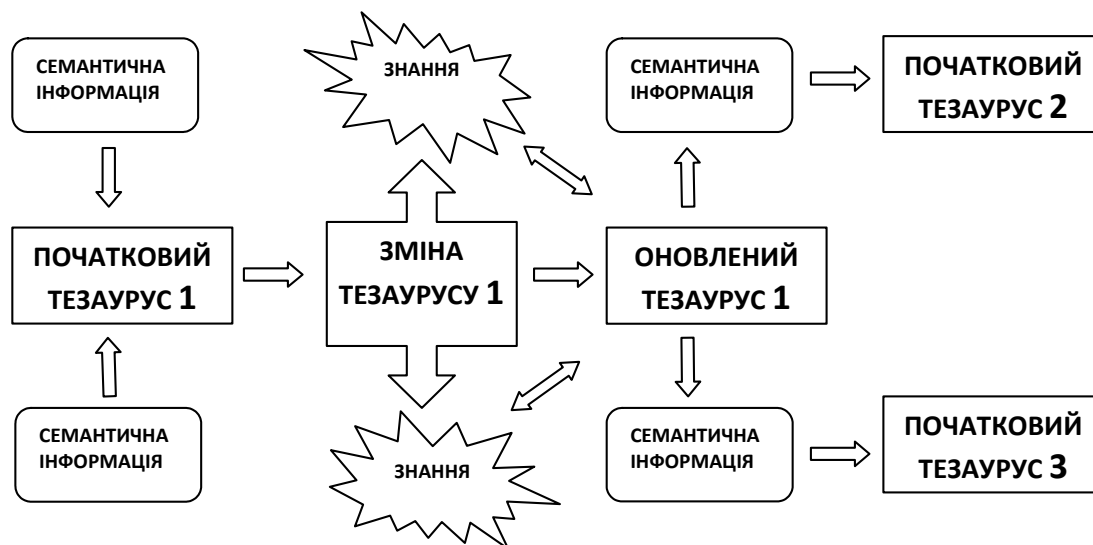


Рис. 1. Формування знань згідно з теорією семантичної інформації Ю. А. Шрейдера (1965).

Розглянемо додатково «знання» з позиції сучасної теорії управління. Знання слід трактувати як фактор обґрунтування прийняття рішення на основі аналізу управлінської ситуації, інформаційних потоків тощо. Тобто, спостерігається певний процес «вилущення» знань для прийняття управлінського рішення.

Сучасні теоретичні дослідження з інформатики розглядають шляхи переходу від комп'ютерних БД до БЗ. Метою функціонування БЗ є оперативне інформаційне забезпечення споживачів, але вже не просто даними, а знаннями, тобто новою семантичною інформацією для допомоги у прийнятті раціональних наукових та господарських рішень. Наприклад, згідно з теорією про наявність зв'язку між хімічною структурою і біологічною дією різних речовин, на основі численних окремих даних про такі функціональні зв'язки існує інтегроване знання про загальні закономірності цього процесу; доказова медицина на основі численних статистично опрацьованих даних про результати клінічних спостережень, зокрема, за дією лікарських засобів, отримує узагальнені висновки (доказові знання).

В останні роки проводяться дослідження з комп'ютеризації процесів аналізу інформації, зокрема, розвиваються системи пошуку знань у БД (knowledge discovery in databases), які дозволяють автоматизувати виявлення прихованих закономірностей у великих сукупностях даних [16]. Але пошук відповіді на питання: «Чи може сучасний комп'ютер повністю замінити людину в когнітивному процесі?» залишається класичною філософською проблемою кібернетики.

Для концепції, яка розглядається в даній публікації, питання можна сформулювати у такий спосіб: «Чи може комп'ютер, використовуючи

будь-яке сучасне програмне забезпечення, аналізувати та узагальнювати серед сукупності даних семантично нові, на основі яких формувати нові знання?» Відповідь є негативною. Аналіз інформації та отримання необхідних знань залишається сферою, де участь людини-експерта є очевидною необхідною умовою якісного виконання завдання, що було передбачено в класичних працях основоположника кібернетики Н. Вінера (N.Wiener) [8].

Тобто, отримані нові дані потребують експертної оцінки в плані можливої доцільності перетворення їх в знання.

Тому, на наш погляд, пошук інформаційних матеріалів в БД та їх обробку з наступним доведенням до релевантного споживача може виконувати лише експерт-когнітолог, ідеальна модель тезаурусу якого охоплює всю предметну область (сферу, галузь) (наприклад, абсолютні знання (на певний період часу) з взаємодії лікарських засобів) та вміє на основі отриманих нових даних, опрацьовуючи їх за допомогою власного тезаурусу, аналізувати ступінь новизни отриманого знання.

Експерт-когнітолог повинен володіти:

1) методами пошуку даних (знань) певної предметної області (сфери, галузі);

2) джерелами релевантної інформації (БД, оглядові публікації, наукова продукція, досягнення практики тощо);

3) проблемними питаннями даної науки (наукового напрямку).

Експерт-когнітолог при роботі зі споживачами може:

– допомогти визначити потребу в інформації, сформулювати запит, знайти джерело можливих відповідей;

– допомогти зрозуміти споживачу те, чого він не знає, але повинен знати (пробільний аналіз);
– системно та систематично особисто/навчаючи інших опрацювати нові дані (концепція, теорія, метод, методика, результати тощо) з оцінкою факту зміни новими даними тезаурусу даної предметної галузі (або підтвердження його незмінності);

– формалізувати (комп'ютеризувати) експертний процес та вислід роботи експерта (при цьому не має значення чи сформовані нові знання, чи отримано підтвердження “старих” знань, вже наявних в БЗ).

Розглянемо вищенаведене на прикладі формування знань з фармацевтичної діагностики (в частині аналізу та прогнозування можливої взаємодії лікарських засобів при одночасному прийомі) у фармацевтичній БЗ, що функціонує на основі доказової фармації. В термінології теорії управління, фактор взаємодії є вердиктом прийняття управлінського рішення (можна (не можна) відпускати/застосовувати лікарський засіб).

Фактично ми розглянемо комплекс “експерт – база знань”, які потенціюють взаємну роботу та взаємний розвиток за рахунок нових можливостей комп'ютерних технологій (збільшення швидкодії, розширення пам'яті, зміна програмного забезпечення тощо) та за рахунок появи нових наукових напрямів, методологій досліджень (наприклад, впровадження нанотехнологій у фармацію).

При цьому виникає проблема оптимізації конгрегації комп'ютерної БЗ з досвідченим експертом-фармацевтом (провізором)-когнітологом. У реальності, БЗ повинна відповідати онтології певної предметної області (сфери, галузі) [1,11]. В онтології кожної предметної області різних розділів медицини (наприклад, фтизіатрії, онкології тощо) існує фармацевтична складова (лікарські засоби, лікарські форми, лікарське забезпечення, потреба в препаратах, інформаційне забезпечення тощо). Закономірно, що таким експертом може бути виключно висококваліфікований спеціаліст фармацевтичної галузі – експерт в онтології фармації. Проблема підготовки таких спеціалістів вимагає окремого розгляду, однак певні джерела інформації для них вже опрацьовані [7].

Практичні аспекти формування та використання фармацевтичних знань ми проілюструємо на прикладі фармацевтичної складової діабетології. Вибір цієї онтології пов'язаний з численними факторами, зокрема, значною поширеністю цукрового діабету, значною динамікою арсеналу протидіабетичних лікарських засобів, використанням багатьох профільних та супутніх препа-

ратів різних фармакотерапевтичних груп у різноманітних лікарських формах тощо.

Алгоритм системокомплексу «експерт – база знань» передбачає два варіанти прийняття управлінського рішення:

1. *Автоматизоване прийняття рішення*, назване нами “вердиктна система”[6]: наприклад, якщо при фармацевтичній діагностиці електронного рецепту експертна комп'ютерна система отримує інформацію про можливе одночасне застосування хворим на цукровий діабет II типу глібенкламід та флуконазолу, відбувається:

· запит до комп'ютерної бази знань експертної системи, де комбінація глібенкламід-флуконазол представлена як «комбінація з потенційно небезпечною взаємодією, якої необхідно уникати» (джерела інформації з високим рівнем доказовості: Модельний Формуляр ВООЗ (WHO model formulary) (2008р.) [17]; Британський Національний Формуляр 62 видання (BNF No. 62) (вересень 2011 р.) [15]; Державний формуляр лікарських засобів України (випуск третій, 2011 р.) [9];

· заключення (висновок) вердиктної системи: “відпуск заборонено” (при обов'язковому узгодженні з лікарем, що виписав рецепт);

· прийняття лікарем управлінського рішення.

2. *Експертне обґрунтування прийняття рішення* з необхідністю врахування його позитивних та негативних наслідків (на основі використання комп'ютерної бази знань експертом-когнітологом): наприклад, коли експертна комп'ютерна система отримує інформацію про можливе одночасне застосування хворим на цукровий діабет II типу глібенкламід та β-адреноблокаторів (атенололу, пропранололу, тимололу), відбувається:

· запит до комп'ютерної бази знань експертної системи, де комбінація глібенкламід-β-адреноблокатор (атенолол, пропранолол, тимолол) представлена як «комбінація препаратів з відомою взаємодією, яка, зазвичай, не призводить до серйозних наслідків» (джерела інформації з високим рівнем доказовості: Модельний Формуляр ВООЗ (WHO model formulary) (2008р.) [17]; Британський Національний Формуляр 62 видання (BNF No. 62) (вересень 2011 р.) [15]; Державний формуляр лікарських засобів України (випуск третій, 2011 р.) [9];

· повідомлення дорадчої системи для експерта-когнітолога та підготовка експертом матеріалів щодо інформування лікаря для прийняття ним науково обґрунтованого рішення про одночасне застосування комбінації глібенкламід-β-адреноблокатор;

· прийняття лікарем управлінського рішення.

Отже, сформовані фармацевтичні знання мають за мету узагальнення інформації позитив-

ного/негативного, оперативного/довгострокового (про віддалені наслідки) характеру, яке допомагає лікареві приймати науково обґрунтоване (на максимально можливому сучасному рівні стану розвитку відповідних знань) управлінське рішення.

Висновки. Опрацьована концепція формування знань у фармацевтичній галузі. Розглянуто трактування поняття “знання” на класичних

фармацевтичних прикладах. Практичні аспекти формування та використання фармацевтичних знань проілюстровано на моделі фармацевтичної складової діабетології. Опрацьовано алгоритм функціонування системоконплексу “експерт(провізор/фармацевт) – база знань” для отримання фармацевтичних знань та допомоги спеціалістам галузі охорони здоров'я у прийнятті науково обґрунтованих управлінських рішень.

Література

1. Артемьева И. Л. Модель онтологии предметной области (на примере органической химии) / И. Л. Артемьева, В. И. Высоцкий, Н. В. Рештатенко // НТИ. Сер. 2. Информационные процессы и системы. – 2005. – № 8. – С. 19–27.
2. Бойко А. І. Еволюція сучасних фармацевтичних баз даних і шляхи їх розвитку на перспективу. Повідомлення І. Становлення теорії побудови фармацевтичних баз даних / А. І. Бойко // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 4. – С. 29–33.
3. Бойко А. І. Еволюція сучасних фармацевтичних баз даних і шляхи їх розвитку на перспективу. Повідомлення ІІ. Розвиток теорій фармацевтичних баз даних та впровадження їх у практику / А. І. Бойко // Фармацевтичний журнал. – 2008. – № 5. – С. 46–50.
4. Бойко А. І. Етапи розвитку інформатизації вітчизняної практичної фармації та спеціалізації її комп'ютерного забезпечення / А. І. Бойко // Провізор. – 2008. – № 18. – С. 55–58.
5. Бойко А. І. Розвиток методології фармацевтичної інформатики від комп'ютерних баз даних до баз знань / А. І. Бойко, Н. А. Прилипко, Б. Л. Парновський // Ліки України плюс. – 2010. – № 2. – С. 76–78.
6. Бойко А. І. Трансформація фармацевтичної інформації у фармацевтичні знання та комп'ютерних баз даних в бази знань на прикладі створення експертних систем по взаємодії лікарських засобів, що функціонують на основі методів доказової фармації / А. І. Бойко // Фармацевтичний часопис. – 2011. – № 3. – С. 83–89.
7. Бойко А. І. Фармацевтична інформатика [навчальний посібник] / А. І. Бойко; за ред. Б. Л. Парновського.

- Львів: Кварт, 2010. – 140 с.
8. Винер Н. Творцы робот / Н. Винер; пер. с англ. М. Н. Арнонэ и Р. А. Фесенко. – М.: Прогресс, 1966. – 104 с.
9. Державний формуляр лікарських засобів України (випуск третій, 2011 р.). – [Електронний ресурс]: Режим доступу: <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/formylar>
10. Каменская М. А. Медицинская информатика и доказательная медицина / М. А. Каменская // НТИ. Сер. 1. Организация и методика информационной работы. – 2006. – № 2. – С. 6–16.
11. Клещёв А. С. Модель онтологии предметной области «Медицинская диагностика». Часть 1. Неформальное описание и определение базовых терминов / А. С. Клещёв, Ф. М. Москаленко, М. Ю. Черняховская // НТИ. Сер. 2. Информационные процессы и системы. – 2005. – № 12. – С. 1–7.
12. Фармацевтична інформатика: [монографія] / [Парновський Б. Л., Слабий М. В., Заліська О. М. та ін.]. – Львів: Кварт, 2008. – 446 с.
13. Фома Аквинский. Сумма теологий. Ч.1. / Фома Аквинский. – К.: Эльга, Ника-Центр, 2002. – 560 с.
14. Шрейдер Ю. А. Об одной модели семантической теории информации / Ю. А. Шрейдер // Проблемы кибернетики. – 1965. – Вып. 13. – С. 234–240.
15. British National Formulary. – [Електронний ресурс]: Режим доступу: www.bnf.org
16. Fayyad U. From Data Mining to Knowledge Discovery in Databases / U. Fayyad, G. Piatetsky-Shapiro, P. Smyth / AI Magazine. – 1996. – № 3. – P. 37–54.
17. WHO model formulary / edit.: M. Stuart, M. Kouimtzi, S.Hill. – WHO, 2008. – 634p.

КОНЦЕПЦИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЗНАНИЙ (ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

А. И. Бойко

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проработана концепция формирования знаний в фармацевтической отрасли, разработана методология выделения фармацевтических знаний на модели взаимодействия противодиабетических лекарственных средств.

Ключевые слова: семантическая фармацевтическая информация, информационный тезаурус, фармацевтические знания, онтология фармацевтической диагностики, база данных, база знаний.

THE CONCEPTION OF FORMATION OF PHARMACEUTICAL KNOWLEDGE (THEORETICAL AND PRACTICAL ASPECTS)

A. I. Boyko

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: conception of forming of knowledges is developed in pharmaceutical industry, methodology of selection of pharmaceutical knowledges is developed on the model of drug interaction of antidiabetic medicines.

Key words: semantic pharmaceutical information, information thesaurus, pharmaceutical knowledges, ontology of pharmaceutical diagnostics, database, knowledge base.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. З. М. Мнушко

УДК 614.274:645]:616-083.98

МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ДОМАШНІХ АПТЕЧОК ПЕРШОЇ ДОПОМОГИ

© Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич, І. П. Пузанова¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹Державна служба з лікарських засобів у Львівській області

Резюме: представлено результати соціологічного дослідження та контент-аналізу домашніх аптечок першої допомоги, а також моніторингу цін на найвживаніші респондентами лікарські засоби з погляду 1988 та 2011 рр.

Ключові слова: аптечка першої допомоги, анкетування, контент-аналіз, моніторинг цін.

Вступ. Домашня аптечка першої допомоги (далі – аптечка) формується з тих лікарських засобів (ЛЗ), які застосовують для надання власне першої медичної допомоги, фармакотерапії біжучих і хронічних захворювань, а також з ЛЗ, які залишилися в пацієнта внаслідок зміни лікарем схеми лікування чи низького комплаєнсу. За оцінками ВООЗ, понад половину всіх ЛЗ призначають, розподіляють чи реалізують неналежним чином і така ж частка пацієнтів приймає їх неправильно [12]. При цьому особливої уваги заслуговує проблема економічної доступності ЛЗ [3]. З огляду на вищевикладене, метою нашої роботи було вивчення рівня компетентності населення щодо домашніх аптечок, моніторинг їх вмісту та порівняльний аналіз економічної доступності деяких ЛЗ, які входили до складу аптечок респондентів з погляду 1988 і 2011 рр.

Методи дослідження. Для проведення дослідження застосували метод опитування за допомогою спеціально опрацьованої анкети. Участь в анкетуванні взяв 81 респондент, серед яких переважали жінки (74,1 %). Середній вік опитуваних склав 37 років при діапазоні від 18 до 76 років. За сферою діяльності 68 % респондентів працювали в недержавному секторі економіки. При цьому 53 % опитаних були найманими працівниками, 30 % – незайняті роботою, 16 % – підприємцями, 1 % – безробітними.

Склад домашніх аптечок оцінювали за допомогою контент-аналізу. Порівняння доступності ЛЗ здійснювали за допомогою коефіцієнта випередження (запізнення) росту ціни, який розраховували за формулами [1]:

$$M = Pm \div Ic \times 100,$$

де M – показник можливості придбання ЛЗ, який відображає купівельну спроможність грошового доходу споживачів на певний період часу;

Pm – середня ціна стандартної упаковки ЛЗ на цей саме період;

Ic – середньомісячний грошовий дохід у розрахунку на душу населення у відповідний період.

$$Km = Mi \div Mo,$$

де Km – коефіцієнт випередження (запізнення) росту ціни конкретного ЛЗ (групи ЛЗ) стосовно грошового доходу;

Mo та Mi – показники можливості придбання за базовий і досліджуваний періоди.

Базовим періодом обрано 1988 р., середньомісячна заробітна плата тоді становила 199,79 руб. [4], досліджуваним – жовтень 2011 р. з середньою зарплатою 2729 грн [10].

Інформаційним джерелом цін на ЛЗ у 1988 р. слугував довідник ЛЗ за редакцією М. А. Ключова [5]. Використовуючи дані електронної версії Компендіуму [11], проведено розрахунок залишкової середньозваженої роздрібною вартості ЛЗ, що входять до складу аптечок респондентів, станом на жовтень 2011 р.

Результати й обговорення. Встановлено, що 30 % опитуваних впорядковують домашню аптечку частіше одного разу в 3 – 4 місяці, 22 % – один раз в півроку, 15 % – один раз на рік, а 33 % респондентів не приділяють цьому уваги. У протоколі 1.13. «Формування домашньої аптечки першої допомоги», затвердженим наказом МОЗ України № 284 від 16.05.11р. [6], зазначена необхідність перегляду вмісту аптечки один раз в 3–4 місяці. Таким чином, більшість опитаних не дотримується періодичності впорядкування аптечок, яка зумовлена необхідністю контролю терміну придатності, проведення зовнішнього огляду і вилучення зіпсованих або непридатних до застосування ЛЗ.

Виявлено актуальність проблеми прийому протермінованих ЛЗ, позаяк 16 % респондентів за необхідності вживають такі ЛЗ, а 11% взагалі не цікавляться терміном придатності ЛЗ перед їх прийомом.

У ході опитування встановлено, що 83 % респондентів позитивно ставляться до можливості

безкоштовного передання непотрібних їм ЛЗ благодійним організаціям за умови цілісності упаковки та достатнього терміну придатності, 13 % негативно ставляться до такої можливості, 4 % відзначають відсутність в них таких ЛЗ.

Аналіз вмісту домашніх аптечок 81 опитаного

показав наявність у них 1267 ЛЗ з читабельною та 32 ЛЗ з нечитабельною назвою. Серед ідентифікованих ЛЗ більшість (54 %) були вітчизняного виробництва, з-поміж ЛЗ закордонного виробництва (46 %), як видно з даних рисунка 1, значну частину займали ЛЗ з Німеччини, Індії та Франції.

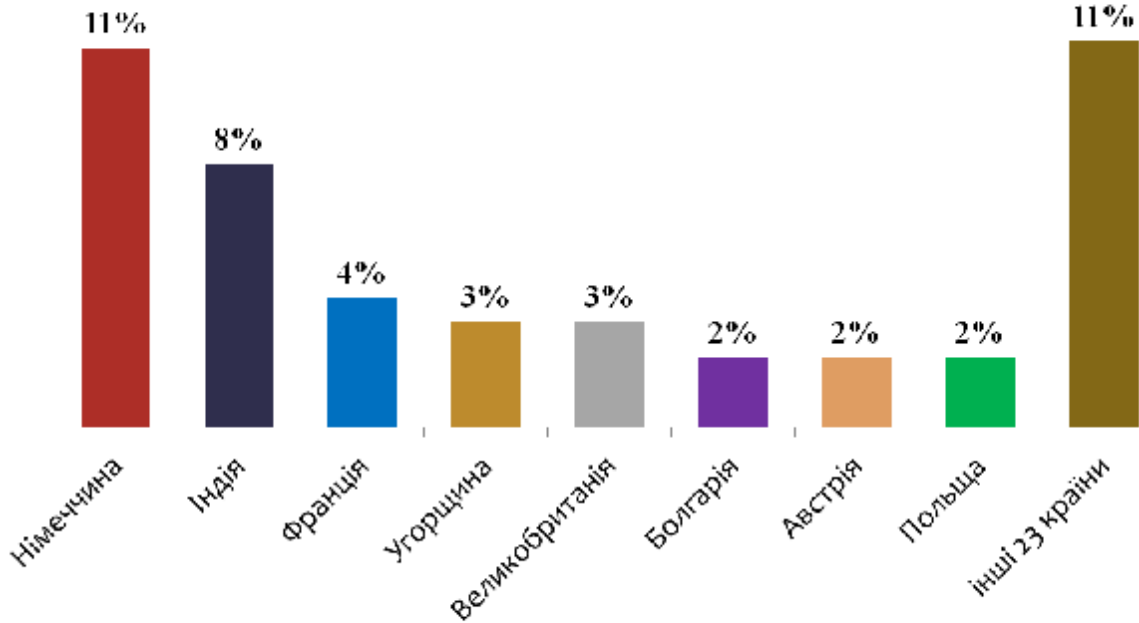


Рис. 1. Розподіл зарубіжних ЛЗ за країнами-виробниками.

Розподіл за АТХ класифікацією визначив, що 24 % ЛЗ належали до групи А «Засоби, що впливають на травну систему та метаболізм», 17 % – до групи R «Засоби, що діють на респіраторну систему», 16 % – до групи N «Засоби, що діють

на нервову систему», 11 % – до групи D «Дерматологічні засоби». Решту (10) груп ЛЗ сумарно склали 32 %.

Виявлено 16 % протермінованих ЛЗ в складі аптечок респондентів (табл. 1).

Таблиця 1. Перелік протермінованих ЛЗ

№ за/п	Назва протермінованих ЛЗ	К-сть, од.	№ за/п	Назва протермінованих ЛЗ	К-сть, од.
1	Левоміцетин, табл. по 0,5	6	10	Декасан, р-н 0,2 мг/мл	3
2	Валідол, табл. по 0,06	4	11	Еспумізан, капс. 40 мг/мл	3
3	Но-шпа, табл. по 0,04	4	12	Корвалол, краплі	3
4	Парацетамол 325, капс.	4	13	Лісобакт, табл.	3
5	Пероксид водню, р-н 3%	4	14	Оксолін, мазь 0,25%	3
6	Цитрамон, табл.	4	15	Хлорофіліпт, р-н 10 мг/мл	3
7	Аміак, р-н 10%	3	16-37	Інші ЛЗ (по 2 од.)	44
8	Ацетилсаліцилова к-та, табл. по 0,5	3	38-141	Решта ЛЗ (по 1 од.)	104
9	Вугілля активоване, табл. по 0,25	3		Разом	201

Варто зауважити, що згідно з даними опитування 86 % респондентів протерміновані ЛЗ викидають у смітник, 7 % – зливають до комунального колектора, 4 % – спалюють, 3 % – закопують.

Унаслідок вивчення нормативно-правових актів [7, 8, 9] встановлено, що питання поводження з відходами ЛЗ, які наявні безпосередньо в населення, потребує правового врегулю-

вання шляхом опрацювання відповідної державної програми. Вбачається необхідність [2]:

- налагодження системи організованого первинного збору аптеками непридатних ЛЗ від населення, для чого доцільно використати досвід країн ЄС;
- уможливлення передачі непотрібних ЛЗ через благодійні аптеки іншим пацієнтам, як це передбачено законодавством США, для чого

ЛЗ повинні бути в цілісних упаковках і мати залишковий термін придатності не менше 6 місяців;

- опрацювання екологічно безпечних способів утилізації та знешкодження непридатних ЛЗ;
- зазначення в інструкції для медичного застосування алгоритму дій пацієнтів у випадку протермінування ЛЗ.

Завершальним етапом роботи було вивчення цінових характеристик аптек. Встановле-

но, що станом на жовтень 2011 р. середня залишкова вартість аптечки була в розмірі 358,1 грн, мінімальна – 68,73 грн, максимальна – 760,14 грн.

Крім цього, за даними коефіцієнтів випередження (запізнення) росту ціни для десяти ЛЗ, що були присутні на ринку в 1988 та 2011 рр., виявлено зменшення доступності для семи, збільшення для двох ЛЗ і незмінну доступність ацетилсаліцилової кислоти (табл. 2).

Таблиця 2. Коефіцієнти випередження (запізнення) росту ціни

Назва ЛЗ	Мо (1988 р.)	Мі (2011 р.)	Км
Но-шпа, табл. по 0,04 №100	0,61	2,06	3,38
Діамантовий зелений, р-н 1% 10мл	0,02	0,06	3,0
Фестал, драже №100	1,76	2,76	1,57
Активоване вугілля, табл. по 0,25 №10	0,02	0,03	1,5
Йоду розчин спиртовий 5% 10 мл	0,05	0,07	1,4
Спазмалгон, табл. № 20	0,48	0,6	1,25
Мезим форте, табл. №20	0,36	0,44	1,22
Ацетилсаліцилова к-та, табл. по 0,5 №10	0,03	0,03	1,0
Валідол, табл. по 0,06 №10	0,06	0,04	0,67
Анальгін, табл. по 0,5 №10	0,16	0,06	0,38
Середнє значення Км			1,54

Значення коефіцієнта випередження зростання ціни для всієї сукупності аналізованих ЛЗ свідчить про зменшення доступності ЛЗ в 2011 р. у півтора раза.

Висновки. 1. На підставі анкетного опитування встановлено критичний рівень компетентності населення щодо домашніх аптек, зокрема, майже кожен п'ятий респондент за необхідності приймав протерміновані ЛЗ, при цьому такими були 16 % ЛЗ. Виявлено недостатню поінформованість опитуваних стосовно періодичності впорядкування аптечки, що призводить до зниження ефективності відповідального самолікування.

Література

1. Громовик Б. П. Маркетингове вивчення питань самолікування та безрецептурного відпуску ліків / Б. П. Громовик, І. О. Мірошнікова, Н. Б. Ярмо // Фармац. журн. – 2001. – № 6. – С. 23–25.
2. Громовик Б. П. До питання поведження з фармацевтичними відходами / Б. П. Громовик, І. П. Пузанова // Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: мат. 4-ї наук.-практ. конфер. з міжнародною участю. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. – С. 143–144.
3. Доступ к лекарственным средствам: роль политики закупок: Выступление на открытии совместного технического симпозиума ВОЗ, ВОИС и ВТО по вопросам доступа к лекарственным средствам: уроки, из-

2. Показано, що в аптечках знаходилися ЛЗ призначені, насамперед, для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту, респіраторної та нервової систем, а також хвороб шкіри. Понад половини ЛЗ в аптечках були вітчизняного виробництва.

3. За допомогою коефіцієнта випередження (запізнення) росту ціни встановлено зменшення доступності найвживаніших респондентами ЛЗ у 2011 р. порівняно з 1988 р. в півтора раза.

4. Визначена нагальна потреба опрацювання державної програми поведження з відходами ЛЗ, які наявні безпосередньо в населення, а також запропоновані основні її складові.

влеченные из методов осуществления закупок [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/dg/speeches/2010/access_medicines_20100716/ru/

4. Каков размер среднемесячной заработной платы по Украине за 1978–2008 годы? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.genon.ru/GetAnswer.aspx?qid=8a07d246-d653-4541-a61e-467ebfce141e>

5. Лекарственные средства, применяемые в медицинской практике в СССР : справочник; под ред. М. А. Клюева. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1989. – 512 с.

6. Наказ МОЗ України № 284 від 16.05.2011 р. «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)» –

[Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=12477>

7. Наказ МОЗ України № 349 від 08.07.2004 р. «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0916-04>

8. Наказ МОЗ України № 497 від 12.12.2001 р. «Про затвердження Порядку заборони (зупинення) та вилучення з обігу лікарських засобів на території України» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20011212_497.html

9. Постанова КМ України № 440 від 20.06.1995 р. «Про затвердження Порядку одержання дозволу на виробництво, зберігання, транспортування, використання,

захоронення, знищення та утилізацію отруйних речовин, у тому числі продуктів біотехнології та інших біологічних агентів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/440-95-%D0%BF>

10. Середня заробітна плата за регіонами за місяць у 2011 році [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.ukrstat.gov.ua/>

11. Средневзвешенная розничная стоимость лекарственных средств в Украине по состоянию на октябрь 2011 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://compendium.com.ua/prices>.

12. Medicines: rational use of medicines: Fact sheet № 338 [Electronic resource]. - Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/en/index.html>.

МАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДОМАШНИХ АПТЕЧЕК ПЕРВОЙ ПОМОЩИ

Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич, И. П. Пузанова¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹Государственная служба по лекарственным средствам во Львовской области

Резюме: представлены результаты социологического исследования и контент-анализа домашних аптечек первой помощи, а также мониторинга цен на наиболее употребляемые респондентами лекарственные средства с точки зрения 1988 и 2011 гг.

Ключевые слова: аптечка первой помощи, анкетирование, контент-анализ, мониторинг цен.

MARKETING RESEARCH OF HOME FIRST AID KITS

B. P. Hromovyk, O. B. Pankevych, I. P. Puzanova¹

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

State Administration on Medicinal Products in Lviv region¹

Summary: the results of sociological research and content analysis of home first aid kits and the monitoring of prices for the most important drugs used by respondents in terms of 1988 and 2011 are presented.

Key words: first aid kit, questionnaire, content analysis, monitoring of prices.

НАПРЯМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ У СИСТЕМІ ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї

©К. І. Дорикевич

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: обґрунтовано напрями фармацевтичної профілактики у системі планування сім'ї. Опрацьовано комплекс фармацевтичної профілактики при застосуванні гормональних контрацептивів з урахуванням рекомендацій ВООЗ, даних доказової медицини і результатів експертних досліджень.

Ключові слова: фармацевтична профілактика, планування сім'ї, репродуктивне здоров'я, гормональні контрацептиви.

Повідомлення 1. Гормональна контрацепція

Вступ. В Україні реалізується Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року [3], завданнями якої в тому числі є покращення доступу населення до лікарських засобів та інформаційної складової щодо їх належного використання. Важливою є роль провізора у даному напрямку [1].

За визначенням Г. Ю. Яцкової та Б. Л. Парновського, *фармацевтична профілактика* є комплексом заходів, спрямованим на збереження і зміцнення здоров'я, покращення якості життя, попередження виникнення захворювань, а також негативних і небажаних наслідків фармакотерапії [13]. За визначенням ВООЗ, *планування сім'ї* досягається шляхом лікування безпліддя та використання методів контрацепції [20]. *Репродуктивне здоров'я* включає право жінок і чоловіків на інформацію та доступ до безпечних, ефективних, прийнятних методів контрацепції.

Метою роботи було визначення напрямів фармацевтичної профілактики щодо забезпе-

чення планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я населення в Україні.

Об'єктами дослідження була інформація про лікарські засоби для контрацепції, попередження ускладнень вагітності, профілактики та лікування безпліддя.

Методи дослідження: методи системного аналізу.

Результати й обговорення. Інтеграція вищенаведених понять визначає *напрями фармацевтичної профілактики* (роль провізора) щодо забезпечення планування сім'ї при використанні лікарських засобів для:

- 1) контрацепції;
- 2) профілактики та лікування безпліддя;
- 3) профілактики ускладнень вагітності.

Фармацевтичні аспекти взаємопов'язаних проблем гормональної контрацепції та якості життя жінок системно розглянуті у наших публікаціях за 2012 р. [5, 6].

У даному повідомленні нами опрацьований і представлений приклад комплексної фармацевтичної профілактики при застосуванні гормональних контрацептивів (табл. 1). Використову-

Таблиця 1. Фармацевтична профілактика при застосуванні гормональних контрацептивів (ГК)

№ за/п	Напрямок фармацевтичної профілактики	Рекомендації пацієнтці
1	Вказівка на можливі побічні ефекти і способи їх корекції	До типових побічних ефектів ГК належать: головний біль, нудота, збільшення маси тіла, міжменструальні кровотечі, лабільність настрою. Як правило, ці побічні ефекти зникають впродовж перших трьох місяців використання препарату [17, 18]. При незначних проявах цих побічних ефектів рекомендовано: - при головному болю – застосування знеболювальних засобів; - при нудоті – прийом ГК увечері перед сном; - при лабільності настрою рекомендований періодичний курсовий прийом віт. В ₆ , оскільки ГК порушують його обмін [9]; - слід дотримуватися того ж режиму роботи і харчування, що і до застосування препарату, щоб попередити збільшення маси тіла [7].

№ за/п	Напрямок фармацевтичної профілактики	Рекомендації пацієнтці
2	Інформування про нетипові побічні ефекти	Негайного звернення до лікаря вимагають такі нетипові побічні ефекти, як: - сильний головний біль, запаморочення, загальна слабкість чи оніміння частин тіла; - раптове гостре порушення зору; - сильний біль в грудях, кашель, задишка; - сильний біль в нижніх кінцівках; - виражене підвищення артеріального тиску; - виражені набряки; - стрімке збільшення маси тіла; - поява зміни тембру голосу [9, 17].
3	Вказівка на ризики для здоров'я та можливості їх профілактики	Найбільші ризики для здоров'я жінок при застосуванні ГК – ризики венозних тромбозів та онкозахворювань молочних залоз [15, 19]. Ризик тромбозів тим більший, чим вищий вміст естрогену. Тому, за рекомендацією ВООЗ, ГК повинні містити не більше 35 мкг етинілестрадіолу. За даними БНФ, децю вищий ризик також пов'язаний з використанням контрацептивного пластиру (евра) та препаратів, що містять такі гестагенні похідні, як гестоден і дезогестрел. Профілактика тромбоемболічних ускладнень полягає в уникненні тривалої іммобілізації, а при такій необхідності – у розгляді відміни ГК. Згідно з Клінічним протоколом «Планування сім'ї» на щорічному гінекологічному огляді пацієнтки при використанні ГК повинно проводитися обстеження молочних залоз [8].
4	Попередження про віддалені негативні наслідки	Використання гестагенного ін'єкційного контрацептиву депо-провера може викликати остеопенію, стійку аменорею та відсутність овуляції [16]. Для профілактики остеопенії слід рекомендувати періодичні курси кальцію з віт. D [14]. Відновлення фертильності може відбуватися повільно, про це слід попередити пацієнтку.
5	Попередження взаємодій ГК з їжею, напоями	Однократне вживання алкоголю індукує ферментні системи, що послаблює контрацептивний ефект ГК, а часте вживання алкоголю може посилювати їх гепатотоксичні ефекти [2]. Щодо напоїв, які містять ксантини (кава, чай), вживання їх у великих кількостях одночасно з ГК може спричинити психічні розлади. Такі продукти харчування, як боби, томати, печінка, нирки, продукти з великим вмістом фолієвої кислоти можуть знижувати контрацептивний ефект ГК [12].
6	Профілактика взаємодій з іншими препаратами та шляхи їх усунення	ГК взаємодіють з іншими препаратами при одночасному застосуванні [2, 15, 19]. При цьому може змінюватися як контрацептивний ефект, так і ефективність супутньої фармакотерапії. Наприклад, контрацептивний ефект знижують такі препарати: рифампіцин, деякі протисудомні засоби (фенітоїн, карбамазепін, барбітурати), гризеофульвін, антиретровірусні препарати. Посилюють гепатотоксичність ГК похідні метилдопи, інгібітори моноаміноксидази, макроліди. ГК знижують гіпотензивний ефект метилдопи, міноксидилу, моксонідину, нітратів. Зростає ризик токсичності при одночасному застосуванні з ГК мелатоніну, кумаринів, кортикостероїдів [2]. Корекція взаємодій може вимагати зміни дозування контрацептиву (або підбір іншого) чи інших препаратів.

№ за/п	Напрямок фармацевтичної профілактики	Рекомендації пацієнці
7	Профілактика неправильного використання контрацептивів	Фармацевтична опіка жінки при відпуску ГК повинна акцентувати її увагу на режимі застосування препарату. Так, оральні контрацептиви слід приймати щодня (впродовж 21, 24 чи 26 днів залежно від препарату) в один і той самий час доби з часовим інтервалом – 24 год; потім – перерва (7, 4 чи два дні), під час якої, як правило, виникає кровотеча, після чого слід почати приймати контрацептив з наступної упаковки [17, 18]. Щодо використання контрацептивів у нових лікарських формах: - пластир (евра) слід аплікувати виключно на місця, вказані в інструкції до застосування препарату, в жодному випадку не на молочні залози. Пластир необхідно змінювати кожні 7 днів, наступний аплікувати на іншу зону, ніж попередній. Якщо пластир відклеївся, його слід змінити на новий [4]; - вагінальне кільце (новаринг) вводить жінка самостійно. Тривалість використання – 21 день. При необхідності кільце можна виймати не більше ніж на три години [11].
8	Рекомендації щодо профілактичних заходів і засобів при тривалому застосуванні ГК	Здоровий спосіб життя (раціональне харчування з обмеженим вмістом в їжі насичених жирів та вуглеводів, достатнім вмістом вітамінів, а також відмова від шкідливих звичок – зловживання алкоголем, куріння) значно зменшує ризики для здоров'я, в тому числі при застосуванні ГК [9]. Тривалий прийом цих препаратів порушує обмін віт. В ₆ та фолієвої кислоти [2, 9], тому необхідно додатково вводити їх в раціон з вітамінними препаратами. ГК здатні змінювати фоточутливість організму, що може проявитися появою пігментних плям. Рекомендовано обмежити час засмагання. Оскільки ГК метаболізуються в печінці, доцільно рекомендувати профілактичні періодичні курси гепатопротекторів (хофітол, карсил, легалон, силібор) [9].
9	Відновлення фертильності та планування вагітності після гормональної контрацепції	На даний час немає даних доказової медицини про негативний вплив ГК на фертильність. Також немає даних про негативні наслідки контрацепції при настанні вагітності одразу після застосування ГК.
10	Проведення інформаційних і просвітніх заходів для населення з питань планування сім'ї	Інформаційна складова роботи провізора при плануванні сім'ї повинна включати достовірні дані про позитивні (лікувальні, профілактичні) та негативні (побічні) ефекти ГК. На даний час немає даних про негативний вплив ГК на здоров'я майбутніх дітей у жінок, які приймали ці препарати. Також немає даних про негативний вплив цього виду контрацепції на репродуктивне здоров'я жінок і чоловіків

вали дані доказової медицини, Формуляр ВООЗ, Британський національний формуляр (БНФ), офіційні інструкції МОЗ України до лікарських засобів, результати експертних досліджень вітчизняних і зарубіжних науковців [2, 4, 7 – 12, 14 – 19].

Отже, фармацевтична профілактика при гормональній контрацепції дозволяє оптимізувати застосування лікарських препаратів – попередити побічні реакції, поінформувати про заходи при їх виникненні, порекомендувати профілактичні лікарські засоби для зменшення негативних впливів на здоров'я жінки.

Наступні дослідження з фармацевтичної профілактики будуть стосуватися таких на-

прямків планування сім'ї, як попередження ускладнень вагітності, профілактика та лікування безпліддя.

Висновки. 1. Визначено напрями фармацевтичної профілактики щодо забезпечення планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я населення при використанні лікарських засобів для контрацепції, профілактики та лікування безпліддя, профілактики ускладнень вагітності. 2. Обґрунтовано потребу і опрацьовано комплекс фармацевтичної профілактики при застосуванні гормональних контрацептивів з урахуванням рекомендацій ВООЗ, даних доказової медицини та результатів експертних досліджень.

Література

1. Актуальні проблеми фармацевтичної профілактики / К. І. Пушак, І. І. Даценко, Б. Л. Парновський, Г. Ю. Яцкова // Фармац. журн. – 2005. – № 1 – С. 3–5.
2. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Справочное пособие для врачей и фармацевтов / [Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова и др.]. – Х. : Мегаполис, 2001. – 784 с.
3. Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року, затверджена Постановою КМ України № 1849 від 27.12.2006 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://zakon.rada.gov.ua/>.
4. Евра. Довідник лікарських засобів / Державний фармакологічний центр України. МОЗ України : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.dcinfo/>.
5. Дорикевич К. І. Фармацевтичний погляд на проблему гормональної контрацепції / К. І. Дорикевич // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 1–2 (399–400). – С. 16–17.
6. Дорикевич К. І. Фармацевтична профілактика у системі підвищення якості життя жінок / К. І. Дорикевич // Новости медицины и фармации. – 2012. – № 5 (403). – С. 16–17.
7. Захурдаева Л. Д. Мифы о гормональных контрацептивах и лишнем весе / Л. Д. Захурдаева // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7 (35). – С. 54–58.
8. Клінічний протокол з акушерської та гінекологічної допомоги «Планування сім'ї», затверджений наказом МОЗ України № 905 від 27.12.2006 // Здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 30–73.
9. Майоров М. В. Современная гормональная контрацепция: опасности мнимые и реальные / М. В. Майоров, С. И. Жученко // Провизор. – 2010. – № 24. – С. 28–32.
10. «Медичні критерії прийнятності використання методів контрацепції» – один із наріжних каменів серії доказових настанов ВОЗ щодо планування сім'ї // Український медичний часопис. – 2006. – № 4. – С. 5–14.
11. Новаринг. Довідник лікарських засобів / Державний фармакологічний центр України. МОЗ України : [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.dcinfo/>.
12. Поляшко Ф. Побочные реакции лекарственных средств в результате взаимодействия с пищевыми продуктами / Ф. Поляшко, И. Быканова, А. Рыбак // Вісник фармакології та фармацевції. – 2008. – № 1. – С. 28–35.
13. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В. П. Черних. – 2-ге вид., перероб. і доповн. – К. : «МОПІОН», 2010. – 1632 с.
14. Фармацевтична опіка при використанні засобів контрацепції: навч. посібн. / [Ю. П. Вдовиченко, Г. М. Войтенко, К. І. Пушак та ін.]. – К. : Книга плюс, 2010. – 176 с.
15. British National Formulary 61. March 2011: [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://bnf.org/bnf/>.
16. Depot medroxyprogesterone versus Norethisterone oenanthate for long-acting progestogenic contraception / В. Н. Draper, С. Morroni, М. Hoffman [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.cochrane.org/>.
17. Family Planning. A global handbook for providers. Evidence-based guidance. A WHO Family Planning Cornerstone. – Baltimore ; Geneva, 2007. – 372 p.
18. Hatcher R. A. Contraceptive Technology. Eighteenth Revised Edition / [R. A. Hatcher, J. Trussell, F. Stewart, et al.]. – New York, Ardent Media Inc., 2004. – 837 p.
19. WHO Model Formulary 2008: [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf.
20. World Health Organization, 2004. Reproductive Health Strategy [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації : <http://www.who.int/>.

НАПРАВЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ В СИСТЕМЕ ПЛАНИРОВАНИЯ СЕМЬИ

К. И. Дорикевич

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: обоснованы направления фармацевтической профилактики при планировании семьи. Разработан комплекс фармацевтической профилактики при использовании гормональных средств контрацепции с учетом рекомендаций ВОЗ, данных доказательной медицины и результатов экспертных исследований.

Ключевые слова: фармацевтическая профилактика, планирование семьи, репродуктивное здоровье, гормональные контрацептивы.

THE DIRECTIONS OF PHARMACEUTICAL PROPHYLAXIS IN THE SYSTEM OF FAMILY PLANNING

K. I. Dorykevych

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the directions of pharmaceutical prophylaxis in the system of family planning were described in the article. The complex of pharmaceutical prophylaxis at taking of hormonal contraceptives were worked out, paying attention to the WHO recommendations, data of evidence-based medicine and results of experts trials.

Key words: pharmaceutical prophylaxis, family planning, reproductive health, hormonal contraceptives.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Т. Г. Калинюком
УДК 615.225.2:616-053.5/.6].003.1

АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

©І. Ю. Рев'яцький

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: проведено дослідження арсеналу лікарських засобів, які зареєстровані в Україні та застосовуються для лікування артеріальної гіпертензії у дітей і підлітків відповідно до протоколів лікування та рекомендацій Української асоціації кардіологів. Встановлено частку виробників лікарських засобів із врахуванням їх регіонального розташування. Визначено співвідношення торгових марок лікарських засобів для кожної фармакотерапевтичної групи. Розраховано середню вартість однієї таблетки / капсули ЛЗ із врахуванням регіонального розподілу їх виробників.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, діти та підлітки, арсенал лікарських засобів, вартість лікарських засобів.

Вступ. У світі серцево-судинні захворювання (ССЗ) вважають основною причиною непрацездатності і передчасної смерті [8, 3]. В Україні ці показники удвічі більші від аналогічних у Європейському Союзі [8]. За результатами досліджень Міжнародного товариства з вивчення артеріальної гіпертензії (АГ) більше половини випадків інсультів та ішемічної хвороби серця зумовлені наявністю АГ [3].

Багато ССЗ, зокрема АГ, розвиваються ще у дитячому віці, тому своєчасне виявлення та проведення медикаментозної терапії дозволяє призупинити розвиток або вилікувати захворювання. В Україні приблизно у 2 % осіб до 18 років спостерігають АГ, а у віковій групі 10 – 17 років цей показник становить більше 5 % [6].

За останні роки спостерігається стійка тенденція підвищення артеріального тиску у підлітків, і як результат його впливу – ураження органів-мішеней, насамперед серця [7, 6]. Судинні дистонії дитячого віку з високою ймовірністю трансформуються в ішемічну та гіпертонічну хвороби [14].

У результаті ефективної дії Державної програми «Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» (указ Президента № 117/99 від 04.02.1999) покращилося виявлення захворювання і, як наслідок, зріс показник поширеності АГ [3].

Для лікування дітей застосовують ті ж групи препаратів, що й для лікування дорослих: β -блокатори, діуретики, антагоністи кальцію, α_1 -адреноблокатори, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II. Для таких груп ЛЗ підтверджено високий рівень доказовості [8]. При цьому дози для дітей підбирають індивідуально, враховуючи масу тіла хворого.

Результати системного аналізу арсеналу ЛЗ можуть застосовуватися для оптимізації стандартизації інформаційного забезпечення та наповнення спеціалізованих джерел інформації щодо властивостей ЛЗ, особливостей фармацевтичної допомоги та планування потреб.

Для одержання результатів необхідно було вирішити наступні завдання: проаналізувати реєстр ЛЗ на наявність ідентичних ЛЗ виробництва різних фармацевтичних фірм; проаналізувати наявність одержаних даних у спеціалізованих джерелах інформації; дослідити сучасний арсенал ЛЗ, які аптека одержує від дистриб'юторів; визначити середню оптово-відпускну вартість однієї таблетки / капсули ЛЗ із врахуванням величини дозування за регіональним розподілом фірм-виробників.

Мета роботи – комплексне вивчення арсеналу ЛЗ, які застосовують для лікування АГ у дітей та підлітків.

Методи дослідження. У ході дослідження проведено бібліографічний аналіз та використано методiku збору інформації за допомогою документального аналізу на основі даних національних переліків, офіційних довідників ЛЗ, протоколів лікування, українського Державного формуляра ЛЗ. Маркетингові та фармако-економічні методи аналізу застосовували відповідно до торгових марок та цін ЛЗ.

Результати й обговорення. Аналіз арсеналу ЛЗ для лікування АГ у дітей проводили за такими джерелами інформації: Британський національний формуляр для дітей (BNFC) [16], оскільки Британський формуляр вважали еталоном при створенні українського Державного формуляра ЛЗ [15]; Державний формуляр ЛЗ (третє видання 2011 року) (ДФЛЗ) [1]; Компен-

діуми 2010 року [4] та он-лайн доступу (станом на 2011 рік) [5]; розміщений на офіційному сайті МОЗ України електронний Internet-довідник ЛЗ [2]; наказ МОЗ України № 86 від 27.02.2006 року «Про внесення змін до Переліку ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» [11]; національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення за 2006 [9] та 2010 [10]

роки; діючий «Протокол діагностики та лікування хвороб, що характеризуються підвищеним кров'яним тиском у дітей» за 2005 рік [12]; «Рекомендації Української асоціації кардіологів» (РУАК) з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії; посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії [13].

Дані про арсенал ЛЗ, які застосовують для лікування АГ у дітей, за окремими спеціалізованими джерелами наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз за окремими спеціалізованими джерелами арсеналу ЛЗ, які застосовують для лікування АГ у дітей та підлітків

№ за/п	Назва діючої речовини	код АТХ	BNFC 2011 (сайт)	Державний формуляр ЛЗ 2011р.	Компендіум 2010 (CD)	Компендіум сайт (2011)	Довідник ЛЗ (сайт МОЗ України)	Національний перелік 2006	Національний перелік 2010	Препарати, які можна закупували за державні кошти	РУАК 2008
1	Амлодипін	C08CA01	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	Атенолол	C07AB03	+	+	+	+ *	+	+	+	+	+
3	Бісопролол	C07AB07		+	+	+	+	+		+	+
4	Верапаміл	C08DA01	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	Гідралазин	C02DB02	+	дод.							+
6	Гідрохлортіазид	C03AA03		+	+		+	+	+	+	+
7	Дилтіазем	C08DB01	+	+	+	+	+	+		+	+
8	Еналаприл	C09AA02	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9	Ірбесартан	C09CA04		+	+	+	+	+		+	+
10	Каптоприл	C09AA01	+	+	+	+	+	+		+	+
11	Квінаприл	C09AA06		+	+	+	+	+			+
12	Клонідин	C02AC01	+	+	+	+	+	+		+	+
13	Лізиноприл	C09AA03	+	+	+	+	+	+		+	+
14	Лосартан	C09CA01	+			+	+	+		+	+
15	Метилдопа	C02AB01		+	+			+	+	+	+
16	Метопролол	C07AB02	+	+	+	+	+	+		+	+
17	Нітрендипін*	C08CA08		+ *	+ *						+
18	Ніфедипін	C08CA05	+	+	+	+	+	+		+	+
19	Празозин	C02CA01	+	+	+		+	+		+	+
20	Пропранолол	C07AA05	+	+	+		+	+	+	+	+
21	Спіронолактон	C03DA01	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22	Тріамтерен*	C03DB02		дод.	+ *					+ *	+
23	Фелодипін	C08CA02		+	+	+	+	+		+	+
24	Фозиноприл	C09AA09		+	+	+	+	+		+	+
25	Фуросемід	C03CA01	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26	Хлорталідон	C03BA04	+	+ *	+ *	+ *	+				+

Примітки: + – наявний у документі чи довіднику; * – міститься лише у складі полікомпонентних ЛЗ, які зазначені у документі чи довіднику; дод. – міститься лише у додатку документа чи довідника.

Наказом МОЗ України №362 від 19.07.05 «Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей» затверджено «Протокол діагностики та лікування хвороб, що характеризуються підвищеним кров'яним тиском у дітей». Артеріальну гіпертензію у дітей поділяють на первинну (есенціальну) (МКХ–Х: I10) та вторинну (МКХ–Х: I15). Згідно з зазначеним протоколом для лікування первинної АГ застосовують такі спеціалізовані групи ЛЗ: β-адреноблокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, діуретики. Для лікування вторинної АГ: β-адреноблокатори (пропранолол) чи антагоністи кальцію (верапаміл або ніфедипін), інгібітори АПФ, діуретики, а також проводять терапію основного захворювання.

У РУАК (2008 р.) з профілактики та лікування АГ наведено перелік вибору ЛЗ для лікування стійкої гіпертензії у дітей. Крім груп ЛЗ, наведених у протоколі лікування, також рекомендовано застосовувати блокатори ангіотензинових рецепторів, α₁-адреноблокатори, симпатолітики центральної дії та вазодилататори. Наведені у РУАК ЛЗ тріамтерен та нітрендипін на території України наявні лише у готових полікомпонентних препаратах.

У всіх опрацьованих спеціалізованих джерелах наведена інформація про амлодипін, верапаміл, еналаприл, спіронолактон та фуросемід. А ЛЗ дилтіазем, каптоприл, лізиноприл, метопролол та ніфедипін відсутні лише у діючому національному переліку ЛЗ.

Найбільше – 26 моніторингових ЛЗ наводиться у РУАК. В електронному Internet-довіднику на офіційному сайті МОЗ України подано інформацію про 22 ЛЗ (відсутня інформація про нітрендипін та тріамтерен, гідралазин та метилдопу).

ДФЛЗ налічує із перерахованих 21 препарат, він не містить інформацію про лосартан. Нітрендипін та хлорталідон наведені у складі комбінованих ЛЗ, а гідралазин та тріамтерен зустрічаються лише у його додатках.

ЛЗ гідралазин наявний лише у BNCF та РУАК.

BNFC містить інформацію про 17 ЛЗ. Порівняно з ДФЛЗ в ньому відсутні препарати бісопролол, гідрохлортіазид, ірбесартан, квінаприл, метилдопа, фелодипін, фозиноприл, проте наявні – гідралазин, лосартан та хлорталідон.

У переліку ЛЗ, що можна закуповувати за державні кошти, порівняно з ДФЛЗ, із монокомпонентних препаратів відсутній лише квінаприл.

Порівнюючи інформацію Компендіумів 2010 та 2011 років з Internet-довідником МОЗ України, встановлено, що Компендіум 2011 не містить інформацію про гідрохлортіазид, празозин та пропранолол, а атенолол та хлорталідон наводяться лише у полікомпонентних препаратах.

Компендіум 2010 не містить інформацію про лосартан, проте подана інформація про метилдопу. Нітрендипін, тріамтерен та хлорталідон подаються лише у складі полікомпонентних препаратів.

З Національного переліку за 2010 рік (діючий), порівняно з попереднім Національним переліком за 2006 рік, було виключено бісопролол, дилтіазем, ірбесартан, каптоприл, квінаприл, клонідин, лізиноприл, лосартан, метопролол, ніфедипін, празозин, фелодипін, фозиноприл. В обох переліках відсутні гідралазин, хлорталідон, нітрендипін і тріамтерен.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 86 від 27.02.2006 року «Про внесення змін до Переліку ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» до переліку не увійшли лікарські препарати гідралазин, квінаприл, нітрендипін та хлорталідон, проте тріамтерен наведений у комбінованому лікарському препараті.

Наступним етапом дослідження було проведення маркетингового аналізу торгових марок (ТМ) зареєстрованих в Україні ЛЗ. Дані аналізу наведено у таблиці 2.

Встановлено, що монокомпонентні препарати без урахування лікарської форми та дози представлені 188 торговими марками, 66 (35,1 %) з яких випускають фармацевтичні компанії України, 34 (18,1 %) – Індії, 21 (11,2 %) – Німеччини, по 10 (по 5,3 %) – Словенії та Угорщини, 9 (4,8 %) – Чехії, 7 (3,7%) – Болгарії, 5 (2,7%) – Польщі, 3 (1,6%) – Македонії. Інші 23 (12,2%) торгові марки випускають фармацевтичні підприємства 17 країн: Австрії, Білорусії, Боснії і Герцеговини, Ісландії, Іспанії, Йорданії, Канади, Китаю, Кіпру, Латвії, Нідерландів, Росії, Туреччини, Фінляндії, Франції, Хорватії, Швеції.

Загалом, зазначені 22 монокомпонентні ЛЗ представлені на ринку України 83 виробниками з 26 країн світу.

66 торгових марок 17-ти ЛЗ випускають 22 вітчизняні фармацевтичні компанії: ТОВ «Авант», ТОВ «Агрофарм», ТОВ «Астрафарм», ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», АТ «Галичфарм», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу», ВАТ «Київмедпрепарат», ВАТ «Київський вітамінний завод», ЗАТ «Лекхім-Харків», ВАТ «Лубнифарм», ВАТ «Луганський ХФЗ», ВАТ «Монфарм», ТОВ «Стиролбіофарм», ВАТ «Тернопільська фармацевтична фабрика», ЗАТ «Технолог», ВАТ «Фармак», ТОВ «Фармекс Груп», ВАТ

Таблиця 2. Кількісна характеристика торгових марок, зареєстрованих в Україні лікарських засобів, для лікування артеріальної гіпертензії у дітей та підлітків за регіональним критерієм розташування виробників

Країни	Лікарські засоби																						
	Амлодипін	Атенолол	Бісопролол	Верапаміл	Гідрохлортіазид	Дилтіазем	Еналаприл	Ірбесартан	Каптоприл	Квінаприл	Клонідин	Лізиноприл	Лосартан	Метилдопа	Метопролол	Ніфедипін	Празозин	Пропранолол	Спіронолактон	Фелодипін	Фозіноприл	Фуросемід	Всього торгових марок ЛЗ
Австрія						1																	1
Білорусія																						1	1
Болгарія	1										2			1	1						1	1	7
Боснія і Герц.	1										1												2
Індія	10	5	3	1			4	1			1	6		2								1	34
Ісландія									1														1
Іспанія					1																		1
Йорданія	1										1												2
Канада			1								1												2
Китай																		1					1
Кіпр											1												1
Латвія											1												1
Македонія						1					1	1											3
Нідерланди							1					1											2
Німеччина	1	1	3	1			2		1		5			2	2	1			2				21
Польща			1						1			2		1									5
Росія							1																1
Словенія	2		1	1			1	1	1			1			2								10
Гуреччина	1											1											2
Угорщина	2		1		1						2	1	1	1				1					10
Україна	10	3	7	3	1	3	8	1	4		6	4	1		3	5		1	1			5	66
Фінляндія				1		1																	2
Франція								1															1
Хорватія											1												1
Чехія	2		1	1		1						1		2					1				9
Швеція														1									1
Всього торгових марок ЛЗ	31	9	18	8	3	7	17	3	6	3	6	21	15	1	13	10	1	1	3	3	1	8	188
в т.ч. імпорتنих	21	6	11	5	2	4	9	2	2	3	0	17	14	1	10	5	1	0	2	3	1	3	122

«Фітофарм», ВАТ «Хімфармзавод «Червона зірка». Фармацевтична промисловість Індії та Німеччини відповідно представлена 18 та 11 виробниками.

Провідними виробниками зазначеної групи ЛЗ є ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), яка випускає 9 ЛЗ, ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (Україна) – 8 ЛЗ, ТОВ «Астрафарм»(Україна) – 6 ЛЗ та Салютас Фарма ГмБХ (Німеччина) – 6 ЛЗ. По 5 торгових марок випускають ЗАТ НВЦ «Борщагівський хімікофармацевтичний завод» (Україна), «Зентіва»

(Чехія), ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна), «Лек» (Словенія), ВАТ «Київмедпрепарат» (Україна), ВАТ «Луганський ХФЗ» (Україна), ВАТ «Фармак» (Україна). По 4 – Unimax Laboratories (Індія), ВАТ «Гедеон Ріхтер» (Угорщина) та «Айвекс Фармасьютикалз с.р.о.» (Чехія).

Виробництво більшості ЛЗ дублюється вітчизняними виробниками, зокрема амлодипін випускають 10 фармвиробників, еналаприл – 8, бісопролол – 7, клонідин – 6, ніфедипін та фуросемід – по 5, каптоприл та лізиноприл – по 4, атенолол, верапаміл, дилтіазем та метопролол

– по 3, а гідрохлортіазид, ірбесартан, лосартан (in bulk), пропранолол та спіронолактон – лише по 1. Квінаприл, метилдопа, празозин, фелодипін та фозиноприл не випускають вітчизняні фармацевтичні компанії. Проте клонідин (ТОВ «Агрофарм», АТ «Галичфарм», ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу» та ВАТ «Луганський ХФЗ») та пропранолол (ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу») випускають лише вітчизняні фармвиробники. В масі ангро клонідин випускають ВАТ «Сумісне українсько-бельгійське хімічне підприємство «ІнтерХім» та ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів НАН України».

На українському фармацевтичному ринку наявні наступні ЛЗ в стані «in bulk»: амлодипін постачають Cipla Ltd (Індія) та Unimax Laboratories (Індія); атенолол – Unimax Laboratories (Індія); бісопролол – Aurochem Laboratories PVT LTD

(Індія) та АТ «Фармацевтичний завод ТЕВА» (Угорщина); верапаміл – ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (Україна); еналаприл – Unimax Laboratories (Індія) та ЗАТ «Лекхім-Харків» (Україна); каптоприл – Unimax Laboratories (Індія), лізиноприл – Алкем Лабораторіз Лтд. (Індія), АТ «Фармацевтичний завод ТЕВА» (Угорщина), Лок-Бета Фармасьютікалс (Індія) та Алкалоїд АД – Скоп'є (Македонія); лосартан – Aurochem Laboratories PVT LTD (Індія); ніфедипін – ВАТ «Фармак» (Україна).

Фармакоеконімічний аналіз проводили на основі прайсів, розміщених на офіційному internet-сайті «Програмний комплекс «Аптека» (<http://pharmbase.com.ua/>) з наявною ціною інформацією (станом на 22 грудня 2011 року) основних відділів таких дистриб'юторських фірм: Аметрин, Аптека Біокон, БАДМ, Вента, Галафарм, Лукфармація, Медфарком-Центр, Норма, Остер, Тотус-фарм, Фалбі, Фармпланета, Фіто-Лек, Юніфарма. Результати проведеного аналізу наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Середні оптово-відпускні ціни однієї таблетки / капсули ЛЗ станом на 22.12.2011 р.

Лікарські засоби	Країни															
	Болгарія	Боснія і Герцеговина	Індія	Йорданія	Канада	Кіпр	Македонія	Нідерланди	Німеччина	Словенія	Угорщина	Україна	Фінляндія	Франція	Чехія	Швеція
Амлодипін 2.5 мг			1.16													
Амлодипін 5 мг		1.42	1.42	0.67					5.54	1.88	2.08	0.49			1.10	
Амлодипін 10 мг			1.81						8.17	3.56	3.59	0.77			1.61	
Атенолол 25 мг			0.19													
Атенолол 50 мг			0.25						0.61			0.15				
Атенолол 100 мг			0.21						0.78							
Бісопролол 2.5 мг			0.37						1.39			0.44				
Бісопролол 5 мг			0.73						1.40	0.90		0.50			1.01	
Бісопролол 10 мг			1.11		1.10				2.37	1.36	0.93	0.93			1.52	
Верапаміл 40 мг									0.39	0.38		0.20	0.40			
Верапаміл 80 мг									0.55			0.19	0.62			
Верапаміл 180 мг												1.15				
Верапаміл 240 мг									2.27						1.67	
Гідрохлортіазид 25 мг											0.79	0.27				
Гідрохлортіазид 100 мг											1.01					
Дилтіазем 60 мг													0.83		0.48	
Дилтіазем 90 мг								0.57							0.91	
Дилтіазем 120 мг															1.16	
Еналаприл 2,5 мг			0.20								0.38					
Еналаприл 5 мг			0.30						2.34	0.43	0.54		0.16			
Еналаприл 10 мг			0.34						2.31	0.68	0.84		0.24			
Еналаприл 20 мг									3.68	0.95	1.41		0.28			
Ірбесартан 150 мг														11.57		

Лікарські засоби	Країни															
	Болгарія	Боснія і Герцеговина	Індія	Йорданія	Канада	Кіпр	Македонія	Нідерланди	Німеччина	Словенія	Угорщина	Україна	Фінляндія	Франція	Чехія	Швеція
Ірбесартан 300 мг												3.56		15.59		
Каптоприл 12.5 мг										0.65						
Каптоприл 25 мг										0.93		0.21				
Каптоприл 50 мг										1.43						
Квінаприл 5 мг									1.17							
Квінаприл 10 мг									1.76							
Квінаприл 20 мг									2.03							
Квінаприл 40 мг									3.07							
Клонідин 150 мг												0.09				
Лізиноприл 2,5 мг											0.74					
Лізиноприл 5 мг	0.39	0.73	0.81	0.50		0.77			0.80		1.04	0.35				
Лізиноприл 10 мг	0.53	0.95	1.03	0.81		1.17	0.80		1.03		1.50	0.53				
Лізиноприл 20 мг	0.90	1.80	1.36	1.23		2.11	1.20		1.64		2.33	0.78				
Лосартан 12,5 мг			0.32												1.25	
Лосартан 25 мг			0.64													
Лосартан 50 мг			1.00				1.20	3.54	1.22						1.40	
Лосартан 100 мг							1.50	3.31	2.08						1.73	
Метилдопа 250 мг											0.97					
Метопролол 25 мг											0.45	0.13				2.02
Метопролол 50 мг									0.65		1.04	0.14			0.35	1.73
Метопролол 100 мг									0.85		1.44	0.24			0.49	2.53
Ніфедипін 10 мг	0.10								0.38			0.06				
Ніфедипін 20 мг									1.52	0.88		0.10				
Ніфедипін 30 мг										1.08		0.33				
Ніфедипін 40 мг									1.94	2.30						
Ніфедипін 60 мг										1.72						
Пропранолол 10 мг												0.12				
Пропранолол 40 мг												0.16				
Спіронолактон 25 мг											0.98	0.42				
Спіронолактон 50 мг											1.30					
Спіронолактон 100 мг											1.97					
Фелодипін 2,5 мг															1.39	
Фелодипін 5 мг									2.73						1.90	
Фелодипін 10 мг															3.14	
Фозиноприл 5 мг	1.09															
Фозиноприл 10 мг	1.51															
Фозиноприл 20 мг	1.84															
Фуросемід 40 мг			0.20									0.06				

У пропозиціях дистриб'юторів відсутній лише празозин, а з ЛЗ, які випускає вітчизняна фармацевтична промисловість, відсутні дилтіазем та лосартан. Для приведених ЛЗ найнижчі ціни

у вітчизняних, а найвищі найчастіше зустрічаються у німецьких фармацевтичних виробників. При подальших обчисленнях встановлено, що ЛЗ вітчизняного виробництва у се-

редньому в 2,9 раза дешевші від імпортованих ЛЗ.

Висновки. Зареєстрований арсенал ЛЗ, які застосовують для лікування АГ у дітей та підлітків, представлений 83 фармацевтичними виробниками 26 країн світу і налічує 188 торгових назв, в тому числі 66 (35,1 %) вітчизняного виробництва. До найбільших країн-імпортерів належить Індія та Німеччина, які імпортують відповідно 34 (18,1 %) та 21 (11,2 %) торгові марки.

Встановлено, що вітчизняні фармацевтичні

виробники не випускають квінаприл, метилдопа, празозин, фелодипін та фозиноприл. Проте пропранолол та клонідин на фармацевтичному ринку України лише вітчизняного виробництва.

За результатами аналізу середньої оптово-відпускної вартості однієї таблетки / капсули ЛЗ станом на 22.12.2011 року, встановлено, що ЛЗ засоби вітчизняного виробництва мають найменшу вартість та забезпечуються у необхідному асортименті.

Література

1. Державний формуляр лікарських засобів / В. Є. Бліхара [та ін.]. // Випуск третій. – К. – 2011.
2. Довідник лікарських засобів. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://mozdocs.kiev.ua/liki.php>.
3. Коваленко В. М. Виконання Державної програми боротьби з гіпертензіями в Україні / В. М. Коваленко, В. М. Корнацький // Укрїнський кардіологічний журнал. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/539>
4. Компендіум 2010. [Електронний ресурс]. – CD-видання.
5. Компендіум он-лайн. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.compendium.com.ua/atc/N03>.
6. Коренев М. М. Нагальні проблеми охорони здоров'я підлітків в Україні // Журнал НАМН України, – 2011. – Т. 17, № 1.– С. 48–53.
7. Лікування артеріальної гіпертензії у дітей. MEDobzor Медичний інтернет-портал. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://medobzor.net/index.php?option=com_content&task=view&id=126&Itemid=65
8. Настанова з кардіології / за ред. В.М. Коваленка. – К. : МОПІОН, 2009. – С. 1368.
9. Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (2006 р.). [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/KP060400.html
10. Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення (01.10.2010 р.). [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://moz.gov.ua/ua/portal/register_naclist/.
11. Про внесення змін до Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів: Наказ МОЗ України від 27.02.2006 р. №86 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=5478>.
12. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування кардіоревматологічних хвороб у дітей: Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. №362 [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050719_362.html.
13. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії : посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії – четверте видання, виправлене і доповнене. – К., 2008 р.
14. Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіоревматологічної служби України. Здоров'я ребенка – 2006. – №1. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-207/article-218/>
15. Про розробку першого випуску державного Формуляра лікарських засобів / В. Чумак, А. Мороз, В. Парій, А. Зіменковський [та ін.]. // Вісник фармакології та фармації. – 2009. – № 4. – С. 2–5.
16. The British National Formulary for Children (BNFC). [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: <http://bnfc.org/bnfc/>.

АНАЛИЗ АСОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

И. Ю. Ревяцкий

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: проведено исследование арсенала лекарственных средств, которые зарегистрированы в Украине и применяются для лечения артериальной гипертензии у детей и подростков, согласно протоколам лечения и рекомендаций Украинской ассоциации кардиологов. Установлено долю производителей лекарственных средств с учетом их регионального расположения. Определено соотношение торговых марок лекарственных средств

для каждой фармакотерапевтической группы. Рассчитано среднюю стоимость одной таблетки / капсулы ЛС с учетом регионального распределения их производителей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дети и подростки, арсенал лекарственных средств, стоимость лекарственных средств.

ANALYSIS OF DRUGS ASSORTMENT FOR TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

I. Yu. Revyatskyi

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: there was conducted the study of the arsenal of drugs registered in Ukraine and used for the treatment of hypertension in children and adolescents, according to the treatment protocols and recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists. There was established the part of manufacturers of medicines on account of their regional location. There were determined value brands of medicines for each pharmacological group. Average cost of one tablet / capsule drugs, taking into account regional distribution of their manufacturers was calculated.

Key words: hypertension, children and adolescents, the arsenal of medicines, the cost of medicines.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. Л. Парновським

УДК 614.28(477)

АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ НАРКОТИЧНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ В УКРАЇНІ (ЗА ДАНИМИ МІЖНАРОДНОГО КОМІТЕТУ З КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ)

© **Н. О. Дацюк, Д. С. Волох, Н. В. Шолойко**

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: забезпечення доступності наркотичних анальгетиків залишається актуальною проблемою для багатьох урядів країн, в тому числі і України. З метою об'єктивної оцінки споживання цієї групи препаратів в Україні та аналізу тенденцій було проаналізовано споживання морфіну в Україні згідно з даними Міжнародного Комітету з контролю за наркотиками. Отримані результати свідчать про відсутність тенденцій до зростання вживання наркотичних анальгетиків в медичній практиці, про вкрай недостатнє забезпечення даними препаратами населення країни та про обмежену фізичну доступність цих препаратів для пацієнтів.

Ключові слова: наркотичні анальгетики, споживання, морфін.

Вступ. Демографічні тенденції в охороні здоров'я викликають необхідність становлення якісної паліативної допомоги, однією з медичних складових якої є адекватне знеболення, що передбачає застосування опіоїдних анальгетиків (ОА) при помірному та сильному больовому синдромі [1, 2].

У результаті проведеної Міжнародним Комітетом з Контролю за Наркотиками (МККН) та ВООЗ у 1989 р. оцінки медичних потреб та рівня споживання опіатів у світі виявлено, що медичні потреби в опіатах задовольняються неповністю [3]. Близько 80 % населення світу не мають або мають недостатній доступ до лікування сильного болю [4].

Завдяки ряду заходів, проведених міжнародною спільнотою з 1989 по 2009 р., світове споживання наркотичних анальгетиків (НА), які застосовують для знеболення, значно зросло. Так, споживання морфіну в світі збільшилося у сім разів, ще більше зросло споживання фентанілу та оксикодону. При цьому залишаються значні відмінності у споживанні НА у країнах світу. Значних результатів досягли розвинуті країни, тоді як в інших регіонах дотепер спостерігають дефіцит НА. Тому забезпечення доступності НА залишається актуальною проблемою для багатьох урядів країн, в тому числі і України [3].

Так, згідно з експертною оцінкою в Україні лише 10 % пацієнтів, які потребують знеболення, мають доступ до наркотичних анальгетиків [5]. Дослідження у галузі паліативної допомоги, ВІЛ/СНІД, звіти МОЗ України та оцінки міжнародних організацій свідчать про обмежений доступ до НА в Україні та про обмеженість здійснення адекватного знеболення [6, 7, 8, 9, 10].

Методи дослідження. З метою об'єктивної оцінки споживання НА в Україні та аналізу тен-

денцій проаналізовано середнє споживання морфіну на душу населення, дані МККН щодо загального споживання НА в Україні, споживання НА у статистично умовних добових дозах (СУДД) та за показником морфіну еквівалент (МЕ).

Результати й обговорення. Показники щорічного споживання морфіну експерти ВООЗ вважають індикативними щодо об'єму застосування НА для лікування помірнього та сильного больового синдрому, а для деяких країн розглядають як показник для оцінки покращень при лікуванні болю [11].

Відповідно до розрахунків, які щорічно здійснює Група досліджень болю і політики (Pain and Policy Study Group - PPSG), споживання морфіну в Україні в 2009 р. становило 0,6673 мг на душу населення. Середнє арифметичне споживання морфіну у світі становить – 6,3811 мг на душу населення, а у Європейському регіоні – 12,7879 мг [12].

Споживання наркотичних анальгетиків у кілограмах. Згідно з даними МККН [13–21] загальне споживання морфіну в Україні з 2000 по 2006 роки коливалося від 64 до 93 кг, а в 2009 р. знизилося до 31 кг (табл. 1). Споживання фентанілу збільшилося порівняно з 2000 р. (280 г) більш ніж у 2 рази у 2006 році (572,096 г), але у 2009 знизилося до 325,362 г. Зростає споживання бупренорфіну і метадону, що можна пояснити введенням в дію в Україні програми замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) [22]. На постійному рівні знаходиться споживання тримеперидину (промедол). Також в Україні в незначних кількостях (менше 1кг) використовували тебаїн, що входить до складу препарату «Омнопон».

У 1999, 2007 і 2008 рр. дані до МККН від України не подавали, або не були подані вчасно, в результаті дані щодо споживання основних НА в Україні в щорічних звітах відсутні.

Таблиця 1. Споживання наркотичних засобів (включно наркотичні речовини, які використовують для виготовлення засобів, зазначених в Списку III Конвенції) у 1997 – 2009 рр. в Україні

Рік	Бупренорфін (кг)	Кодеїн (кг)	Морфін (кг)	Метадон (кг)	Фентаніл (г)	Тримеперидин (кг)
1997	-	36	370	-	187	-
1998	-	5	88	-	180,5	-
1999	-	?	?	?	?	-
2000	-	5	79	-	280	-
2001	-	196	64	-	247	16
2002	-	123	71	-	423,979	31
2003	-	151	93	-	393,426	33
2004	-		86	-	453	36
2005	1	14	69	-	530,866	25
2006	2	14	84	-	572,096	36
2007	2	?	?	?	?	?
2008	3	?	?	?	?	?
2009	6	1754	31	108	325,362	21

«?» – дані не були представлені в МККН до визначеної дати.

Споживання НА в СУДД. Представлені в таблиці 1 дані щодо щорічного споживання включають кількості НА, які використовують для виробництва інших лікарських препаратів. Тому МККН пропонує для оцінки і споживання НА в країнах використовувати дані щодо споживання НА виражених в статистичних умовних добових дозах (СУДД), які не включають кількості НА, які використовують для виготовлення препаратів, зазначених в Списку III Конвенції [13].

Так, споживання НА в СУСД в Україні у 2000–2009 рр. значно знизилася порівняно з 1996–2000 рр. (табл. 2), що пов'язано зі зниженням споживання морфіну, яке у 2009 р. становило лише 18 СУСД. Загальне споживання НА в 2009 рр. становило 95 СУДД [13–21].

Варто вказати, що згідно з визначенням МККН споживання НА в кількості від 100 до 200 СУДД на мільйон осіб є недостатнім, а менше 100 СУДД – вкрай недостатньо [3].

Таблиця 2. Середньодобове споживання наркотичних засобів в СУСД на 1млн чол.

Рік	Кодеїн	Морфін	Фентаніл	Інші	Всього
1996-2000	6	241	-	9	256
2001-2003	12	41	32	7	92
2004-2006	2	45	49	9	105
2009	39	18	32	6	95

Споживання НА згідно з показником МЕ. Група з досліджень болю і політики, використовуючи щорічні дані МККН і застосовуючи фактори перерахунку з Центру Співробітництва ВООЗ з Методології Статистики ЛЗ, розробила показник морфіну еквівалент, скорегований на населення, для 6 опіоїдних засобів, які використовують

для лікування помірного і сильного больового синдрому [12].

Даний показник дає можливість комбінувати і порівнювати різні наркотичні ЛЗ, а також порівнювати споживання між різними країнами, враховуючи, крім морфіну, інші НА [23]. Показники споживання для України наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Споживання ОА у МЕ, мг на душу населення за 2009р.

Морфін МЕ	Фентаніл МЕ	Гідроморфон МЕ	Метадон МЕ	Оксикодон МЕ	Петидин МЕ	Загальний МЕ
0,6673	0,5932	-	9,4903	-	-	10,7508

За показником загального МЕ Україна серед 51-ї країни Європейського регіону посідає 39 місце. [12] Варто зазначити, що значну частину загального МЕ складає частка метадону, які використовують в програмі ЗПТ, а не для знеболення.

Дані щодо споживання ОА не розділяють споживання НА для різних клінічних цілей. Особливо це стосується фентанілу (який застосовують при анестезії) та метадону і бупренорфіну (застосовують при ЗПТ). Крім того, у звітах МККН відсутні дані щодо споживання НА в Україні за 1999, 2007–2008 рр., що обмежує можливість виявлення тенденцій.

Висновки. Значні зусилля міжнародних організацій, зокрема ВООЗ та МККН, дозволили протягом останніх двадцяти років збільшити вживання НА, але не у всіх країнах.

Показник вживання морфіну в Україні у 2009 р. на душу населення майже в десять раз менший за середній у світі та у дев'ятнадцять за такий у Європі.

Порівняно з попередніми роками споживан-

ня морфіну в Україні у 2009 р. не лише не виросло, але й знизилося, що не відповідає світовим тенденціям та міжнародним рекомендаціям.

Споживання ОА в Україні, згідно з оцінкою МККН, за показниками споживання у СУДД є вкрай недостатнім.

Статистичні дані щодо споживання НА в Україні свідчать про відсутність тенденцій до зростання споживання НА в медичній практиці, про вкрай недостатнє забезпечення даними препаратами населення країни та про обмежену фізичну доступність цих препаратів для пацієнтів.

Подальші дослідження повинні бути спрямовані на виявлення основних причин існуючої ситуації та відсутності рефлексій на рекомендації міжнародних організацій щодо створення системи збалансованого регулювання обігу наркотичних препаратів, яка передбачає провадження заходів з метою зупинення поширення наркоманії з одночасним адекватним забезпеченням пацієнтів ефективними знеболювальними засобами.

Література

1. Князевич В. М. Паліативна та хоспісна медицина: концепція, складові, розвиток в Україні (за даними наукової літератури) / В. М. Князевич, З. М. Митник, Ю. І. Губський // Україна. Здоров'я нації. – 2009. – № 3(11). – С. 55–62.
2. Досягнення відповідності національних політик контролю за застосуванням опіоїдів. Рекомендації щодо оцінювання. – Всесвітня організація охорони здоров'я, 2000 – 50 с.
3. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками. Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских и научных целей. Организация Объединенных Наций: Международный комитет по контролю над наркотиками. – Нью-Йорк, 2011р. – 79 с.
4. «Не заставляйте нас страдать!» Доступ к обезбаливающим средствам как одно из прав человека. – Хьюман Райтс Вотч, 2009. – 47 с.
5. Актуальні питання впровадження системи паліативної допомоги та забезпечення прав пацієнтів з обмеженим прогнозом життя в Україні / Губський Ю. І., Царенко А. В., Скорина О. О. [та ін.] // Право на медичну допомогу в Україні – 2008. Харківська правозахисна група. – Харків: Права людини, 2009 – С. 224–266.
6. Дячук Д. Д. Наукове обґрунтування організації паліативної медичної допомоги онкологічним хворим у термінальній стадії: автореф. дис. ... канд. мед. наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.02/ Д. Д. Дячук. – Київ, 2003. – 17с.
7. Москвяк Є. Й. Медико-соціальне обґрунтування створення закладів паліативної медицини: автореф. дис.

... ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.03/ Є. Й. Москвяк. – Київ, 2007. – 26 с.

8. Неконтрольований біль. Зобов'язання України забезпечити надання паліативної допомоги згідно з принципами доказової медицини. – Хьюман Райтс Вотч, 2011. – 99 с.

9. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню: підсумки діяльності системи охорони здоров'я України у 2009 році / за ред. В. В. Лазоришинця. – К. : МОЗ України, 2010. – 67с.

10. Звіт за результатами дослідження щодо впровадження системи паліативної допомоги людям, що живуть з ВІЛ / [консультант Царенко А. В. та ін.]. – К. : ВБО «Всеукраїнська Мережа ЛЖВ», 2010. – 117с.

11. Cancer Pain Relief: With a Guide to Opioid Availability. Second ed. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1996. – Available at: <http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>

12. Opioid consumption data overview. – Pain and policy studies Group. – Available at: http://www.painpolicy.wisc.edu/internat/opioid_data.html

13. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2010. Statistics for 2008. - International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2010. – 395p. Available at: http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2009/Narcotic_drugs_publication_2009.pdf

14. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2009. Statistics for 2007. – International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2009. – 409p. Available at: http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2008/narcotics_drugs_2008.pdf

15. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2008. Statistics for 2006. - International Narcotics Control

Board. United Nations, New York, 2008. – 402p. Available at: http://www.incb.org/pdf/technical-reports/narcotic-drugs/2007/narcotic_drugs_2007_final.pdf

16. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2007. Statistics for 2005. – International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2007. – 350p. Available at: http://www.incb.org/pdf/e/tr/nar/2006/Narcotics_2006_ebook.pdf

17. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2006. Statistics for 2004. – International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2006. – 346p. Available at: http://www.incb.org/pdf/e/tr/nar/2005/Narcotics_2005_ebook.pdf

18. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2005. Statistics for 2002. Available at: http://www.incb.org/incb/narcotic_drugs_2004.html

19. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2004. Statistics for 2002. – International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2004. – 338p. Available at: http://www.incb.org/incb/narcotic_drugs_2003.html

20. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2003. Statistics for 2001. – International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2003. – 319p. Available at: http://www.incb.org/incb/narcotic_drugs_2002.html

21. Narcotic Drugs: Estimated World Requirements for 2002. Statistics for 2000. – International Narcotics Control Board. United Nations, New York, 2002. – 293p. Available at: http://www.incb.org/incb/narcotic_drugs_2001.html

22. Дворяк С. В. Замісна підтримувальна терапія для наркозалежних в Україні / С. В. Дворяк, Г. А. Приб, В. В. Штенгелов // Міжнародний медичний спеціалізований науково-практичний журнал “Всесвіт соціальної психіатрії, медичної психології та психосоматичної медицини”. – 2009. – Том 1, № 2(2). – С. 35–40.

23. “Toward a more complete indicator of opioid consumption trends” : a poster presented at the International Association of Pain & Chemical Dependency. – New York, 2007. – Available at: http://www.painpolicy.wisc.edu/publicat/posters/trends_icpcd2007.pdf

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ В УКРАИНЕ (ПО ДАННЫМ МЕЖДУНАРОДНОГО КОМИТЕТА ПО КОНТРОЛЮ НАД НАРКОТИКАМИ)

Н. О. Дацюк, Д. С. Волох, Н. В. Шолойко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: обеспечение доступности наркотических анальгетиков остается актуальной проблемой для многих стран, в том числе и Украины. С целью объективной оценки потребления этой группы препаратов в Украине и анализа тенденций, было проанализировано потребление морфина в Украине согласно данным Международного Комитета по контролю над наркотиками. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии тенденций к росту потребления наркотических анальгетиков в медицинской практике, о крайне недостаточном обеспечении данными препаратами населения страны и об ограниченной физической доступности этих препаратов для пациентов.

Ключевые слова: наркотические анальгетики, потребление, морфин.

ANALYSIS OF NARCOTIC DRUGS CONSUMPTION IN UKRAINE (ACCORDING TO THE DATA REPORT OF INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD)

N. O. Datsiuk, D. S. Volokh, N. V. Sholoiko

National Medical University by O. O. Bohomolets, Kyiv

Summary: ensuring the availability of narcotic analgesics is an urgent problem for many countries, including Ukraine. To get objective evaluation of the consumption of these drugs in Ukraine and trend analysis, we analyzed the consumption of morphine according to the International Narcotics Control Board. The results indicate that there is no tendency to increase consumption in medical practice; the extremely low ensuring of narcotic drugs of the population is extremely low; the accessibility of these drugs to patients is limited.

Key words: narcotic analgesics, consumption, morphine.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Б. Л. Парновським

УДК 615.1:338.5

ОПРАЦЮВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ВНУТРІШНЬОГО ТА ЗОВНІШНЬОГО МОНІТОРИНГУ ЦІН НА ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ЗА ДЕРЖАВНИМИ ЗАКУПІВЛЯМИ

© **К. Л. Косяченко, А. С. Немченко, І. В. Кубарєва**

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: опрацьовано результати внутрішнього та зовнішнього моніторингу закупівельних цін на лікарські засоби за державними закупівлями. Визначено показники варіювання вказаних цін з мінімальними цінами пропозицій на українському ринку та зі світовими (індикативними) цінами. Визначено напрями підвищення ефективності державного регулювання та контролю за цінами у сфері державних закупівель.

Ключові слова: лікарські засоби, державні цільові програми, закупівельні ціни, світові (індикативні) ціни, методика внутрішнього та зовнішнього моніторингу цін.

Вступ. Для сучасного стану соціально-економічного розвитку України характерним є низька платоспроможність населення, його старіння, значний дефіцит бюджетного фінансування, зростаючі показники захворюваності на хронічні та соціально-небезпечні нозології. Водночас за відсутністю системи обов'язкового медичного страхування та реімбурсації вартості лікарських засобів (ЛЗ) механізм державного регулювання цін на ЛЗ є на сьогодні основним у забезпеченні доступності фармацевтичної допомоги населенню, насамперед, незахищеним його верствам [5].

З огляду на вищевикладене опрацювання методики з проведення моніторингу системи цін на ЛЗ, що закуповуються за рахунок державного та місцевих бюджетів для державних цільових програм (ДЦП) у сфері охорони здоров'я та впровадження цієї методики, сприятиме створенню прозорості, реалістичної та гласної системи цін на ліки в Україні, дозволить оптимізувати витрати бюджету на закупівлю ЛЗ та поліпшити контроль щодо їх цільового використання [7]. Тому метою нашого дослідження було опрацювання методики моніторингу закупівельних цін на ЛЗ, які закуповують за ДЦП.

Задачі дослідження: обґрунтування відбору ЛЗ для проведення моніторингу закупівельних цін на ліки; порівняльний аналіз закупівельних цін на ЛЗ на внутрішньому ринку України; визначення показників варіабельності закупівельних цін зі світовими (індикативними цінами) на ЛЗ.

Методи дослідження. Відповідно до змістовної частини методики моніторингу закупівельних цін, що була запропонована науковцями кафедри організації та економіки фармацевтичного університету, на першому етапі дослідження нами було обґрунтовано найменування ЛЗ, які відібрано для моніторингу. Фармацевтичне забезпечен-

ня хворих за ДЦП здійснюється за переліками ЛЗ для окремих нозологій. Їх склад повинен повністю відповідати складу Переліку лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів (Бюджетному переліку ЛЗ), який затверджено ПКМУ від 05.09. 1996 р. № 1071 із змінами та доповненнями. Згідно з чинним законодавством в Україні застосовують державні регульовані та вільні ціни на ліки [1–5]. Державне регулювання цін на ЛЗ поширюється на найменування ліків, що входять до Національного переліку ОЛЗ (ПКМУ від 25.03 2009 р. № 333) та Бюджетного переліку [2, 4]. Наразі вказані переліки є необхідними у виборі асортименту для проведення моніторингу системи цін на ЛЗ. Крім того, доцільно використовувати Рекомендований перелік ОЛЗ ВООЗ, оскільки саме для цих ліків визначаються світові довідкові (індикативні) ціни, що дозволяє провести аналіз відповідності закупівельних цін світовим цінам на ЛЗ. Для аналізу переліків доцільно використовувати метод зведених таблиць Microsoft Excel 2007. Усі переліки, крім переліків ЛЗ для державних програм, складені на основі АТХ – класифікації ЛЗ. Використання АТХ – класифікації передбачає вказівку INN – міжнародних непатентованих назв ЛЗ. Це полегшує обмін інформацією та зіставлення чинних переліків між собою, але вимагає додаткової роботи із визначення відповідності торговельних назв препаратів і кодів АТХ [2, 5–8, 10].

Далі нами було проаналізовано склад регулюючих соціально-економічних переліків ЛЗ, що закуповуються за Державною програмою «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 року», окре-

мо за розділом «Онкогематологія», «Дитяча онкологія на 2006–2010 роки» [5–8].

Результати й обговорення. За результатами аналізу встановлено, що лише чверть або 21 препарат від загальної кількості ЛЗ, які закуповують за ДЦП, що аналізуються, входить до

Національного переліку ОЛЗ та Рекомендованого переліку ВООЗ (табл.1).

Так з п'яти анатомічних груп, що представлені у переліках ЛЗ за ДЦП, що аналізувались, до основних ліків належать лише препарати 2-х груп – це протимікробні засоби для системного зас-

Таблиця 1. Аналіз відповідності ЛЗ, які закуповують за ДЦП, чинним соціально-економічним регулюючим перелікам ЛЗ

Анатомічна група	Назва препаратів, які закуповують за ДЦП за АТХ-класифікацією	Кількість позицій			
		Перелік ВООЗ	Національний Перелік ОЛЗ	Бюджетний Перелік ЛЗ	Перелік ЛЗ за ДЦП, що аналізуються
А	Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм	–	–	3	3
Н	Препарати гормонів для системного застосування (окрім статевих гормонів)	–	–	1	1
Ж	Протимікробні засоби для системного застосування	5	4	20	20
Л	Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби	16	17	56	56
М	Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	–	–	2	2
V	Різні засоби	–	–	1	1

тосування (**Ж**), антинеопластичні та імуномодулюючі засоби (**Л**). Загальна кількість препаратів вказаних груп майже у три рази перевищує кількість ЛЗ цих груп у Національному та Рекомендованому ВООЗ переліках. Разом з тим, усі ЛЗ для державних програм наявні в Бюджетному переліку. З огляду на значний дефіцит бюджетних ресурсів, на нашу думку, є доцільним удосконалення регулюючих переліків відповідно до Концепції ВООЗ щодо основних ліків.

На наступному етапі дослідження для оцінки показника варіабельності закупівельних цін на ЛЗ за ДЦП із цінами пропозиції на відповідні препарати на внутрішньому ринку нами було розраховано коефіцієнти відповідності внутрішнім цінам за формулою:

$$K_v = \frac{P_a - P_{\min}}{P_{\min}} \cdot 100\%,$$

де P_a – закупівельна ціна на ЛЗ за ДЦП;
 P_{\min} – мінімальна ціна пропозиції на даний ЛЗ на внутрішньому ринку країни [6, 7].

До вибірки ввійшли 43 лікарські препарати (ЛП) вітчизняного та іноземного виробництва. Відповідно до розрахованих значень вказаного коефіцієнта встановлено, що питома вага ЛП, закупівельні ціни яких перевищують мінімальні ціни пропозиції на внутрішньому ринку, склала у середньому 16,7 %. Зокрема закупівельні ціни на ЛП, що закуповуються за Державною програмою «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 року» перевищують у середньому на 0,7 % мінімальні ціни пропозиції на внутрішньому ринку. Разом з тим, за окремими найменуваннями ЛП (Таксолік виробництва ЗАТ «Біолік», Україна; Темонад, Натко Фарма, Індія) це перевищення склало від 34 до 122 % (табл. 2).

Таблиця 2. Результати внутрішнього моніторингу закупівельних цін на ЛЗ за ДЦП «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 р.» (витяг)

Торговельна назва ЛЗ, форма випуску, дозування	Виробник	Коефіцієнт відповідності внутрішнім цінам (K_v), %
Таксолік, концентрат для приготування розчину для інфузій, 40 мг/мл	ЗАТ «Біолік», Україна	121,8
Темонат 100, капсули по 100 мг № 5	Натко Фарма Лімітед, Індія	34,1
Циклофосфан порошок для розчину для ін'єкцій по 0,2 г	ВАТ «Київмедпрепарат», Україна	23,7
Лейкофозин, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл	Сіндан Фарма СРЛ, Румунія	14,8
У середньому у вибірці (20 ЛЗ)		0,7

За програмою «Дитяча онкологія на 2006–2010 роки» та за розділом Онкогематологія закупівельні ціни були нижчі за відповідні ціни на внутрішньому ринку у середньому на 5–10 %, що є позитивною тенденцією, але на препарати окремих зарубіжних та вітчизняних виробників

(табл. 3) вони перевищують мінімальні ціни пропозиції від 16 до 30%. Це перевищення було встановлено для ЛП Циклофосфан (ВАТ «Київмедпрепарат», Україна), Кальційфолінат «Ебеве» (Ебеве Фарма Гес.м.б.Х.Нфг.КГ, Австрія), Гептрал (Хоспіра С.П. А., Італія).

Таблиця 3. Результати внутрішнього моніторингу цін на ЛЗ за ДЦП «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 р. (Онкогематологія)» (витяг)

Торговельна назва ЛЗ, форма випуску, дозування	Виробник	Коеф. відповідності внутр. цінам (K_v), %
Циклофосфан® порошок для розчину для ін'єкцій по 0,2 г;	ВАТ «Київмедпрепарат», Україна	30,7
Лейкофозин, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл; по 3 мл (30 мг) у флаконі; по 1 флакону в картонній пачці	Сіндан Фарма СРЛ, Румунія	14,8
Мітолік, розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл; по 10 мл у флаконі; по 1 флакону в коробці	ЗАТ «Біолік», Україна	5,22
У середньому у вибірці (14 ЛЗ)		- 9,26%

Наступним етапом дослідження було визначення показників варіабельності зовнішніх цін на ЛЗ для ДЦП зі світовими (індикативними) цінами.

Для цього нами було використано видання ВООЗ:

• MSN. International Drug Price Indicator Guide. Washington D.C.: Management Sciences for Health (Міжнародний довідник цін на готові ОЛЗ. Щорічна публікація). Видання містить інформацію про ціни на дженерики на світовому ринку, зібрану за даними останніх каталогів, тендерів, прайс-листів неприбуткових організацій постачальників ЛЗ і агентств з їх закупівлі [9].

Далі нами було розраховано коефіцієнт відповідності зовнішнім (індикативним) цінам за формулою:

де P_w – добуток $K_w = \frac{P_a - P_{\min}}{P_{\min}} \cdot 100\%$ індекса (індикативна) ціна на даний ЛЗ.

За результатами аналізу встановлено, що питома вага найменувань препаратів, закупівельні ціни на які перевищують світові індикативні ціни, становила у середньому 23 %. Досить значне перевищення спостерігалось за всіма державними програмами, що аналізували.

Зокрема закупівельні ціни на ЛЗ, за Державною програмою «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 року» у середньому на 83,3 % перевищують світові індикативні ціни, за окремими найменуваннями препаратів: Тамоксіфен (Індія), Метотрексат –Здоров'я (Україна), Неотаксел –Здоров'я (Україна) перевищення сягало 412 % (табл. 4).

Закупівельні ціни на ЛЗ за державною програмою «Дитяча онкологія роки» були у середньому на 44,5 % вище за світові (індикативні) ціни. Максимальне перевищення складало 238 %. Загалом вибірка містила 18

Таблиця 4. Результати зовнішнього моніторингу закупівельних цін на ЛЗ за ДЦП «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 р.» (витяг)

Торговельна назва ЛЗ, форма випуску, дозування	Виробник	Коефіцієнт відповідності зовнішнім цінам (K_w), %
Тамоксіфен, таблетки по 20 мг № 20	Напрод Лайф Сاینсис Пвт. Лтд., Індія	411,7
Метотрексат–Здоров'я, розчин для ін'єкцій, 50 мг /2 мл	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	318,2
Неотаксел–Здоров'я, концентрат для розчину для інфузій, 6 мг/мл	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	202,4
Тексол–Здоров'я, таблетки, вкриті оболонкою, по 1 мг	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	145,4
Етопозид–Мілі, концентрат для приготування розчину для інфузій, 20 мг/мл по 10 мл	Венус Ремедіс Лімітед, Індія	82,8
Епілік, розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл	ЗАТ «Біолік», Україна	64,7
У середньому у вибірці (21 ЛЗ)		83,3

препаратів.

Для аналізу закупівельних цін за розділом «Онкогематологія» було відібрано 11 ЛЗ. Закупівельні ціни на вказані препарати перевищили світові (індикативні) майже на 140 %. За ок-

ремими позиціями – Цитозар (Італія) та Метотрексат–Здоров’я (Україна) перевищення становило у 3–9 разів (табл. 5).

Узагальнюючи результати дослідження, необхідно вказати, що питома вага ЛЗ, закупівельні

Таблиця 5. Результати зовнішнього моніторингу закупівельних цін на ЛЗ за ДЦП «Загальнодержавна програма боротьби з онкологічними захворюваннями до 2016 р. (розділ «Онкогематологія») (витяг)

Торговельна назва ЛЗ, форма випуску, дозування	Виробник	Коеф. відповідності зовнішнім цінам (K_w), %
Цитозар®, порошок ліофілізований для приготування розчину для ін’єкцій по 1000 мг	Актавіс Італія С.п.А., Італія	788,8
Метотрексат–Здоров’я, розчин для ін’єкцій, 50 мг/2 мл по 2 мл у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров’я», Україна	318,2
Гідроксисечовина Медак капсули по 500 мг, по 10 капсул у блістері	ТОВ «Люм’єр Фарма» Україна	260,2
У середньому у вибірці (11 ЛЗ)		139,6

ціни яких перевищують мінімальні ціни пропозиції на внутрішньому ринку, складала у середньому 16,7 %; питома вага найменувань препаратів, закупівельні ціни на які перевищують світові (індикативні) ціни, становила у середньому 23 % від загальної кількості препаратів, які аналізували.

Таким чином, з урахуванням вкрай обмежених ресурсів у вітчизняній охороні здоров’я впровадження зовнішнього та внутрішнього моніторингу цін на ЛЗ для ДЦП значно підвищить ефективність державного регулювання та контролю за цінами у сфері державних закупівель.

Висновки. 1. З’ясовано, що сучасні напрями реформування вітчизняної системи охорони здоров’я та фармації вимагають впровадження відповідних ефективних, економічно обґрунтованих методів державного регулювання системи цін у фармації, насамперед на ЛЗ, які закуповують за ДЦП. До таких методів належить внутрішній та зовнішній моніторинг цін, а також показник доступності на вказані ліки.

2. Встановлено, що в Україні у складі переліків ЛЗ, що закуповуються за ДЦП, лише 25 % ліків належать до основних відповідно до складу Національного та Рекомендованого ВООЗ переліків ОЛЗ.

3. Опрацьовано методику внутрішнього та зовнішнього моніторингу цін на ЛЗ на прикладі державних програм з лікування онкологічних захворювань, розраховано коефіцієнти відповідності внутрішнім та зовнішнім цінам.

4. Встановлено, що рівень закупівельних цін на ЛЗ, за ДЦП, що аналізувались, у середньому нижчий за мінімальні ціни пропозиції на внутрішньому ринку. Перевищення спостерігається за окремими найменуваннями ліків, у тому числі за вітчизняними препаратами. Порівняно зі світовими цінами рівень закупівельних цін значно вищий (в середньому на 85 %), за окремими позиціями показники варіабельності сягали до 788,8 %, що є негативною тенденцією.

Література

1. Про здійснення державних закупівель: Закон України від 01.06.2010 р. № 2289. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/online/29209/www.liga.net>
2. Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і виробни медичного призначення: постанова КМУ від 25.03.2009 № 333 [Електронний ресурс] – Режим доступу <http://www.kmu.gov.ua/control/>
3. Про заходи щодо стабілізації цін на лікарські засоби і виробни медичного призначення: постанова КМУ від 17.10.2008 № 955 [Електронний ресурс] – Режим

- доступу: <http://www.kmu.gov.ua/control/>
4. Про порядок закупівлі лікарських засобів закладами та установами охорони здоров’я, що фінансуються з бюджету, в редакції від 28.03.2011: постанова КМУ від 5 вересня 1996 р. N 1071. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.kmu.gov.ua/control/>
5. Косяченко К. Л. Наукове обґрунтування сучасних підходів до державної реєстрації цін на лікарські засоби / К. Л. Косяченко, А. С. Немченко // Фармаком. – 2009. – № 4. – С. 77–81.
6. Науково-методичні підходи до проведення моніто-

рингу цін на лікарські засоби, що закуповуються за державними цільовими програмами / К. Л. Косяченко, А. С. Немченко, О. В. Коваленко [та ін.] // Фармац. журн. – 2011.

7. Немченко А. С. Методичні рекомендації з проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповуються за державними цільовими програмами // А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, І. В. Кубарева. – Х., 2010. – 17 с.

8. Методичні рекомендації з проведення державної

експертизи та реєстрації цін на основні лікарські засоби / А. С. Немченко, К. Л. Косяченко, І. В. Кубарева [та ін.]. – Х., 2008. – 22 с.

9. International Drug Price Indicator Guide. : Ed. By E. Frye. – MSN. – Washington. – 2009. – 323 p.

10. WHO Model List of Essential Medicines 16th list (updated) March 2010 - [Електронний ресурс] - Режим доступу: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.htm>

ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНУТРЕННЕГО И ВНЕШНЕГО МОНИТОРИНГА ЦЕН НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ПО ГОСУДАРСТВЕННЫМ ЗАКУПКАМ

К. Л. Косяченко, А. С. Немченко, И. В. Кубарева

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: обработаны результаты внутреннего и внешнего мониторинга закупочных цен на лекарственные средства по государственным закупкам. Определены показатели вариации указанных цен с минимальными ценами предложений на украинском рынке и с мировыми (индикативными) ценами. Определены направления по повышению эффективности государственного регулирования и контроля над ценами в сфере государственных закупок.

Ключевые слова: лекарственные средства, государственные целевые программы, закупочные цены, мировые (индикативные) цены, методика внутреннего и внешнего мониторинга цен.

PROCESSING OF INTERNAL AND EXTERNAL MONITORING RESULTS OF MEDICINE PRICES ON PUBLIC PROCUREMENT

K. L. Kosyachenko, A. S. Nemchenko, I. V. Kubarieva

National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: the processed results of internal and external monitoring of purchasing prices for medicines in public procurement are shown in the article. It has been determined the variation in prices above the minimum price offers at the Ukrainian market and with the world (indicative) prices. The directions to improve the efficiency of government regulation and price control in public procurement have been defined.

Key words: medicine, public purpose programs, purchase prices, the world (indicative) prices, methods of internal and external monitoring of prices.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. С. М. Марчишин

УДК 615.453:582.998-06:616-097]-092.9

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ТА СУБСТАНЦІЇ ЕКСТРАКТУ КОРЕНЯ ЕХІНАЦЕЇ НА ПОКАЗНИКИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

©І. М. Кліщ, С. М. Дрогвоз¹, В. М. Коваль

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: проведено дослідження впливу комбінованих таблеток, до складу яких входить екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінова кислота і цинку аспарагінат на показники імунної системи щурів та мишей з нормальним імунним статусом. У результаті проведеного дослідження встановлено виражені імуностимулювальні властивості досліджуваних таблеток при порівнянні їх із субстанцією екстракту з кореня ехінацеї. Встановлено здатність дослідних зразків підвищувати антитілогенез, фагоцитарну активність нейтрофілів і пригнічувати розвиток реакції гіперчутливості повільного типу.

Ключові слова: комбіновані таблетки, екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінова кислота, цинку аспарагінат, показники імунної системи, імунний статус.

Вступ. Однією з найважливіших складових здоров'я людини є збереження на необхідному рівні імунологічного захисту, який, поряд із нервовою та гормональною системами, забезпечує нормальне функціонування організму.

Початок XXI століття охарактеризувався широким поширенням різних імунодефіцитних захворювань. За сучасними уявленнями імунодефіцитні стани – це такий функціональний стан імунної системи, при якому спостерігають зниження її активності. Імунодефіцити розвиваються в разі несприятливих факторів зовнішнього середовища (радіація, електромагнітні випромінювання), неправильного та нераціонального харчування, незбалансованого складу їжі, забрудненого повітря, несприятливої екологічної ситуації. Крім факторів зовнішнього середовища, на розвиток імунодефіцитів впливає тривалий прийом лікарських препаратів, таких, як глюкокортикостероїди, нестероїдні протизапальні засоби, цитостатики та багато інших. На несприятливий фон імунодефіциту нашаровуються різні інфекції, які ще сильніше послаблюють імунну систему.

Сьогодні на світовому ринку фармпрепаратів частка засобів рослинного походження становить більше 40 %, причому в останні роки з'явилася тенденція до її збільшення. За прогнозами Всесвітньої організації охорони здоров'я, протягом найближчих десяти років частка фітопрепаратів в загальному обсязі лікарських засобів складе більше 60 %.

Номенклатуру сучасних імуностимулюючих препаратів складають, перш за все, синтетичні засоби, при застосуванні яких можливе надмірно активне втручання в функцію імунної сис-

теми, що може призвести до її виснаження. Отже, існує проблема створення імуномодулюючих фітопрепаратів, що виявляють більш м'яку та природню дію на організм людини [2, 3].

Ехінацея має широкий спектр фармакологічних властивостей. Препарати ехінацеї сприяють підвищенню фагоцитарної активності нейтрофілів та макрофагів, стимулюють синтез інтерлейкіну-1 і трансформацію В-лімфоцитів у плазматичні клітини, покращують функції Т-хелперів, нормалізують процеси обміну речовин, стимулюють діяльність центральної нервової системи, мають антибактеріальні, протівірусні та проти-запальні властивості [1, 2, 4, 5].

Більшість досліджень свідчать, що для ехінацеї притаманні, перш за все, неспецифічні імуномодулюючі властивості, які реалізуються через стимуляцію клітин імунної системи [6, 7].

Корінь ехінацеї містить глікозиди (ехінокозид), бетаїн, органічні кислоти, ефірну олію, мінеральні речовини (K, Mg, Fe, Al, Se), вітаміни. Галенові препарати стимулюють Т-систему імунітету, підвищують першу фазу захисту, тобто стимулюють неспецифічний імунітет і фагоцитоз, діяльність макрофагів та нейтрофілів, посилюють бактерицидну активність клітин. Пізніше включається специфічний імунний захист, підвищується кількість Т-лімфоцитів та продукція цитокінів. Препарати ехінацеї мають протівірусну дію, пригнічують активність гіалуронидази, яку продукують мікроорганізми та віруси.

Клінічні дослідження показують, що препарати ехінацеї позитивно діють при лімфолейкозі, що може мати перспективу при протипухлинному захисті. Галенові препарати ехінацеї мають стимулюючу дію на центральну нервову систему,

посилюють сексуальну потенцію, сприяють загоюванню ран, підвищують захисні сили організму (імунітет). Застосовують при запальних процесах внутрішніх органів, виснаженнях організму, інфекційних захворюваннях, статевій слабкості у чоловіків (імпотенції), при виразках, опіках [8].

Аскорбінова кислота та цинк стимулюють розмноження білих кров'яних клітин, що є одним з елементів протипухлинного захисту організму, а також сприяє підвищенню активності нейтрофілів, Т-лімфоцитів і протипухлинних клітин-кілерів. Крім того, цинк необхідний для секреції тимуліну – основного гормону тимусу, в якому здійснюється утворення імунокомпетентних клітин.

Зважаючи на це, ми поставили собі за мету вивчити вплив комбінованих таблеток, що містять екстракт з кореня ехінацеї, аскорбінову кислоту і цинку ацетат на показники імунної системи щурів та мишей з нормальним імунним статусом та порівняти їх із субстанцією екстракту з кореня ехінацеї.

Методи дослідження. Об'єктом дослідження слугували комбіновані таблетки, до складу яких входить екстракт з кореня ехінацеї 100 мг, аскорбінова кислота 300 мг, цинку аспарагінат 25 мг та субстанція екстракту з кореня ехінацеї.

Імунотропні властивості досліджуваного зразка, порівняно з субстанцією екстракту з кореня ехінацеї, оцінювали за здатністю впливати на фагоцитарну активність поліморфноядерних лейкоцитів, антитілоутворення, спроможності пригнічення розвитку реакції гіперчутливості повільного типу на щурах і мишах з нормальним імунітетом.

При розрахунку дози складових компонентів комбінованих таблеток використовували перерахунок з урахуванням коефіцієнтів видової чутливості за поверхнею тіла та того факту, що на сьогодні в медичній практиці препарати з ехінацеєю використовують у клінічній практиці в дозі 200 мг на добу для дорослих. Таким чином, в результаті перерахунку були отримані дози: для субстанції з екстракту з кореня ехінацеї (ЕКЕ) для щурів – 20 мг/кг та мишей – 40 мг/кг. Для комбінованих таблеток, які будуть застосовувати 1 раз на добу, умовно терапевтичну дозу для лабораторних тварин визначали за сумарним вмістом активних речовин (екстракт з кореня ехінацеї – 100 мг/таблетка, кислоти аскорбінової 300 мг/табл. та цинку аспарагінату – 25 мг/табл., всього: 425 мг/таблетку), яка становить для щурів – 37 мг/кг та мишей – 74 мг/кг, але якщо визначати цю дозу за вмістом екстракту з кореня ехінацеї, то вона складає для щурів – 10 мг/кг та мишей – 20 мг/кг [9].

На першому етапі вивчали вплив досліджуваних зразків на неспецифічну резистентність

організму статевозрілих щурів самиць масою 180–200 г за впливом на фагоцитарну активність нейтрофілів крові [10, 11].

Тварин рандомізували на 3 експериментальні групи:

1 група – інтактні тварини, які не зазнавали будь-якому впливу;

2 група – тварини, яким вводили комбіновані таблетки;

3 група – тварини, яким вводили субстанцію ЕКЕ.

Досліджувані зразки вводили протягом двох тижнів внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда з розрахунку 5 мл/кг у вигляді суспензії.

Для оцінки виразності фагоцитарної активності нейтрофілів розраховували такі показники: відсоток нейтрофілів, які фагоцитували (F_i – фагоцитарний індекс), середню кількість часточок латексу, що поглинуто одним нейтрофілом (F_u – фагоцитарне число) та інтегральний показник – індекс фагоцитарної активності (ІФА – добуток фагоцитарного індексу на фагоцитарне число).

Метою другого етапу дослідження стало визначення впливу комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на показники гуморальної та клітинної ланок імунітету статевозрілих мишей, яке проводили відповідно до методичних рекомендацій [12].

Характер впливу досліджуваних зразків на функціональну активність В-системи оцінювали за рівнем гемаглютинінів у сироватці крові мишей. Для цього мишей імунізували тимусзалежним антигеном еритроцитами барана (ЕБ): 3% розчин у дозі 0,2 мл/20 г маси мишей внутрішньоочеревинно, одноразово. На 5-ту добу після імунізації визначали титри гемаглютинінів (ГА) у сироватці крові експериментальних тварин методом серійних розведень у полістиролових планшетах. Реакція аглютинації ґрунтується на здатності антитіл (аглютинінів), які містяться в сироватці крові імунізованих тварин, склеювати в ізотонічному розчині хлористого натрію еритроцити барана [4, 13].

Стан клітинного імунітету на тлі введення досліджуваних зразків визначали за реакцією гіперчутливості повільного типу (ГПТ) за методом К. Р. Kitamura [4, 14]. Реакція націлена на визначення здатності досліджуваного об'єкта впливати на продукцію сенсibilізованими Т-ефекторами медіаторів, які викликають інфільтрацію тканини клітинними елементами. Введення антигену у подушечку лапки тварини призводить до розвитку локального набряку.

Використовували такі групи:

1 група – неімунізований контроль;

2 група – імунізований контроль;

3 група – тварини, яким вводили комбіновані таблетки;

4 група – тварини, яким вводили субстанцію ЕКЕ.

Досліджувані зразки вводили протягом двох тижнів до імунізації та протягом наступних 5 діб внутрішньошлунково за допомогою металевого зонда з розрахунку 1 мл/кг у вигляді суспензії.

Тварин імунізували одноразовим внутрішньоочеревинним уведенням суспензії свіжовідмитих ЕБ в дозі $2 \cdot 10^5$ клітин в об'ємі 0,5 мл фізіологічного розчину натрію хлориду на 20 г маси тіла. На 5-ту добу для виявлення імунізації мишам під апоневротичну пластинку однієї з задніх кінцівок (дослідна лапа) вводили завершальну дозу антигену, що склала 10^8 еритроцитів барана, в об'ємі 0,02 мл на тварину. У контролateralну лапу (контрольна лапа) вводили фізіологічний розчин у такому ж об'ємі. Через 24 год тварин виводили з експерименту передозуванням ефірного наркозу, відрізували стопи задніх кінцівок тварин на рівні надступаковогомілкового суглоба, зважували їх.

Виразність місцевої реакції оцінювали за співвідношенням величини маси стоп дослідної і контрольної лап у кожній групі тварин. Індекс реакції (IP) розраховували за формулою (1):

$$IP = \frac{M_{д. лапи} - M_{к. лапи}}{M_{к. лапи}} \times 100\% \quad (1),$$

де $M_{д. лапи}$ – маса дослідної лапи; $M_{к. лапи}$ – маса контрольної лапи.

Таблиця 1. Вплив комбінованих таблеток порівняно з субстанцією ЕКЕ на фагоцитарну активність нейтрофілів крові щурів (n=8)

Групи тварин	Показники		
	фагоцитарний індекс (Fi)	фагоцитарне число (Fu)	IFA
	<i>Me (LQ; UQ)</i>		<i>M ± m</i>
Інтактний контроль	12,5 (10,5; 16,0)	1,88 (1,72; 2,17)	28,5±4,8
Комбіновані таблетки	18,5 (15,5; 26,5)	2,61 (2,21; 3,01)*	43,0±6,3
Субстанція ЕКЕ	14,5 (10,5; 24,5)	2,62 (2,38; 2,74)*	46,9±7,3

Примітка. * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, $p < 0,05$.

ним імунним статусом комбінованих таблеток в дозі 37 мг/кг та субстанції ЕКЕ в дозі 20 мг/кг протягом 2 тижнів сприяло тенденційному підвищенню фагоцитарного індексу у 1,5 раза та 1,2 раза відповідно. Це свідчить про перевагу комбінованих таблеток над субстанцією ЕКЕ в 1,3 раза, достовірному відносно групи інтактного контролю зростанню у 1,38 і 1,39 раза відповідно фагоцитарного числа. Ці зміни позначились на індексі фагоцитарної активності, яке тенденційно відносно групи інтактного контролю зросло у групі комбінованих таблеток – у 1,5 раза, а у групі субстанції ЕКЕ – у 1,6 раза (табл. 1).

Таким чином, за результатами проведеного дослідження встановлено здатність комбінова-

Отримані експериментальні дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних програм «Statistica 6,0». Для отримання статистичних висновків застосовували критерій Манна-Уїтні (для даних, які не підлягають нормальному закону розподілення) та параметричні методи (метод Н'юмана-Кейлса) [15, 16, 17]. При порівнянні статистичних вибірок прийнято рівень значущості $p < 0,05$.

Під час експерименту тварини знаходилися у віварії при $t \cdot 18-24$ °С, вологості 50–60 %, природному світловому режимі “день-ніч”, у пластикових клітках, на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм. Дослідження проведено з дотриманням правил “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей” (Страсбург, 1986 р.) [18, 19].

Результати й обговорення. Експериментальні дослідження свідчать про те, що для засобів на основі ехінацеї пурпурної притаманні виразні властивості стимулювати фагоцитарну активність нейтрофілів, макрофагів, підвищуючи, таким чином, неспецифічний імунітет. Зважаючи на це було доцільним вивчити вплив комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на фагоцитарну активність нейтрофілів щурів з нормальним імунним статусом. Результати наведено в таблиці 1.

Аналіз отриманих результатів, наведених в таблиці 1, свідчить, що введення щурам з нормаль-

них таблеток та субстанції ЕКЕ активізувати неспецифічний імунітет шляхом стимулювання фагоцитарної активності нейтрофілів та перевага комбінованих таблеток над монокомпонентом субстанцією ЕКЕ у 1,3 раза. Цю перевагу можна пояснити синергічною взаємодією таких компонентів комбінованих таблеток, як кислота аскорбінова та цинку аспарагінат, які потенціюють дію екстракту з кореня ехінацеї.

Наступним етапом роботи стало дослідження впливу комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на гуморальну ланку імунітету – процесу антитілоутворення за показниками титрів гемаглютининів у сироватці крові мишей. Результати наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Вплив комбінованих таблеток порівняно з субстанцією ЕКЕ на первинну імунну відповідь мишей (n=8)

Групи тварин	Показники	
	титри ГА	
	<i>Me (LQ; UQ)</i>	A %
Інтактний контроль	5,0 (4,0; 5,5)	-
Комбіновані таблетки	6,5 (6,0; 7,0) *	30
Субстанція ЕКЕ	6,0 (6,0; 6,5) *	20

Примітки: 1) * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи інтактного контролю, $p < 0,05$; 2) А, % розраховували відносно даних інтактного контролю.

Дані таблиці 2 свідчать про імуностимулювальні властивості досліджуваних об'єктів. За активністю стимулювати утворення антитіл встановлено достовірні відмінності відносно групи інтактного контролю у тварин групи комбінованих таблеток 30 %, а групи субстанції ЕКЕ – 20 %. Перевага комбінованих таблеток відносно субстанції ЕКЕ склала 10 % (табл. 2), що свідчить на користь комбінованих таблеток, в якій діючі речовини аскорбінова кислота та цинку аспарагіат потенціюють дію ЕКЕ, та відображає їх значущу імуностимулювальну активність незва-

жаючи на меншу в 2 рази дозу ЕКЕ в складі таблеток (доза субстанції ЕКЕ – 40 мг/кг, доза комбінованих таблеток: за сумою активних речовин – 74 мг/кг, за ЕКЕ – 20 мг/кг).

Наступним етапом роботи стало дослідження впливу комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ на клітинну ланку імунітету за допомогою реакції гіперчутливості повільного типу у мишей. Результати наведено у таблиці 3.

Встановлено здатність досліджуваних зразків пригнічувати розвиток імунної запальної реакції, на що вказують достовірне зменшення значен-

Таблиця 3. Вплив комбінованих таблеток порівняно з субстанцією ЕКЕ на розвиток реакції ГПТ у мишей, n=8

Групи тварин	Індекс реакції ГПТ <i>Me (LQ; UQ)</i>
Неімунізований контроль	0,72 (0,33; 1,14)
Імунізований контроль	3,49 (2,66; 7,05)*
Комбіновані таблетки	1,77 (0,81; 2,90)**
Субстанція ЕКЕ	2,68 (1,16; 6,30)**

Примітки: 1) * – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи неімунізованого контролю, $p < 0,05$; 2) ** – відмінності достовірні щодо значень тварин з групи імунізованого контролю, $p < 0,05$.

ня відповідного індексу реакції ГПТ (табл. 3). Так, комбіновані таблетки достовірно відносно групи імунізованого контролю сприяли зниженню імунної запальної реакції на 49,3 %, а субстанція ЕКЕ вірогідно, порівняно з імунізованим контролем, знижувала імунну запальну реакцію на 23,2 % (табл. 3). Порівняльний аналіз дії комбінованих таблеток та субстанції ЕКЕ показав, що за здатністю пригнічувати імунну запальну реакцію комбіновані таблетки мають перевагу над субстанцією ЕКЕ в 1,5 рази (табл. 3), а враховуючи той факт, що доза ЕКЕ в таблетці в 2 рази нижча за таку субстанції ЕКЕ, ця перевага зростає в 2 рази, тобто – терапевтична активність комбінованих таблеток на цій моделі вища за таку субстанції ЕКЕ в 3 рази. Це вказує на потенціювання ас-

корбіновою кислотою та цинком аспарагіату терапевтичної дії екстракту з кореня ехінацеї.

Висновки. 1. Результати проведеного дослідження дозволили встановити виражені імуностимулювальні властивості комбінованих таблеток, до складу яких входить екстракт з кореня ехінацені, аскорбінова кислота і цинку аспарагіат, які переважають в середньому на 30 % імуностимулювальну активність монокомпонента субстанції – екстракту з кореня ехінацеї, у лабораторних тварин з нормальним імунним статусом. 2. Встановлено здатність комбінованих таблеток та субстанції екстракту з кореня ехінацеї підвищувати антитілогенез, фагоцитарну активність нейтрофілів та пригнічувати розвиток реакції гіперчутливості повільного типу.

Література

1. Дранник Г. М. Імунотропні препарати / Г. М. Дранник, Ю. Я. Гриневич, Г. М. Дизик. – К. : Здоров'я, 1994. – 288 с.
2. Петров Р. В. Иммунология / Р. В. Петров. – М. :

Медицина, 1983.– 368 с.

3. Клиническая иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. А. В. Караулова.– М. : Медицинское информационное агенство, 1999.– 604 с.

4. Caruso T.J., Gwaltney J.M. Treatment of the common cold with Echinacea: a structured review // Clin. Infect. Dis.– 2005.– Vol. 40.– P. 807–810.
5. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Моріон, 2010. – 2240 с.
6. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review // Phytomedicine.– 2003.– Vol.10.– P. 66–86.
7. Percival S.S. Use of Echinacea in medicine // Biochem. Pharmacol.– 2000.– Vol.60.– P. 155–158.
8. <http://uk.wikipedia.org/wiki>
9. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
10. Лабораторные методы оценки иммунного статуса // В кн.: Справочник медицинской и лабораторной технологии и диагностики / под ред. А. И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1999 г.
11. Доклінічні дослідження неспецифічної активності та нешкідливості мінеральних вод / [Бабов К. Д., Громов Л. О., Нікіпелова О. М. та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 102–114.
12. Вивчення імуноотоксичної дії лікарських засобів / [Г. М. Бутенко, О. П. Терешіна, Ю. М. Максимов, В. Г. Аркадьєв та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 102–114.
13. Иммунологические методы / под ред. Х. Фримеля. – М. : Медицина, 1987.– 472 с.
14. Kitamura K. A Foodpad weigh assay method to evaluate delayed-type hypersensitivity in the mouse // J. Immunol. Methods.– 1980.– V. 39.– P. 277-283.
15. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн. : Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.– М. : Ремедиум, 2000.– С. 349–354.
16. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных: учебник – 3-е изд. – М.: ООО «Бином-Пресс», 2007.– 512 с.
17. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабищ П. Н. – Вид-во: Моріон.– 320 с.
18. Западнюк М. П. Лабораторные животные. Использование в эксперименте / М. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария. – Киев: Высшая школа, 1983. – 382 с.
19. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ТАБЛЕТОК И СУБСТАНЦИИ ЭКСТРАКТА КОРНЯ ЭХИНАЦЕИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

И. Н. Клищ, С. М. Дроговоз¹, В. Н. Коваль

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: проведено исследование влияния комбинированных таблеток, в состав которых входит экстракт корня эхинацеи, аскорбиновая кислота и цинка аспарагинат на показатели иммунной системы крыс и мышей с нормальным иммунным статусом. В результате проведенного исследования установлены выраженные иммуностимулирующие свойства исследуемых таблеток и сравнение их с субстанцией экстракта корня эхинацеи.

Ключевые слова: комбинированные таблетки, экстракт корня эхинацеи, аскорбиновая кислота, цинка аспарагинат, показатели иммунной системы, иммунный статус.

STUDY OF COMBINED TABLETS AND ECHINACEA ROOT EXTRACTS SUBSTANCE IN THE IMMUNITY SYSTEM

I. M. Klishch, S. M. Drohovor¹, V. M. Koval

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹National University of Pharmacy, Kharkiv

Summary: There was conducted the study of the impact of combined tablets with Echinacea root extract, ascorbic acid and zinc asparaginate to the parameters of immune system of rats and mice with normal immune status. Immunostimulating properties of the investigated tablets and comparing them with the substance of the of Echinacea root extract are expressed as a result of the study.

Key words: combined pill, Echinacea root extract, ascorbic acid, zinc asparaginate, parameters of the immune system, immune status.

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 615.224-02:616.36-008.9+616.381

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ЛАНСОПРАЗОЛУ, МЕТРОНІДАЗОЛУ І КЛАРИТРОМІЦИНУ НА ЖОВЧОУТВОРЮВАЛЬНУ ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ І ЙОГО КОРЕКЦІЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ

© В. В. Підгірний

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: в експерименті на білих щурах встановлено, що поєднане застосування лансопрозолу в дозі 5,4 мг·кг⁻¹, метронідазолу і кларитроміцину в дозах по 90,7 мг·кг⁻¹ знижує жовчовидільну функцію печінки і сприяє збільшенню літогенних властивостей жовчі. Застосування тіотриазоліну в дозі 9,07 мг·кг⁻¹ нівелює токсичні прояви противиразкових препаратів, нормалізуючи вміст холестеролу, холато-холестеролове співвідношення та ступінь кон'югації білірубину. Отримані дані вказують на доцільність розгляду питання щодо включення тіотриазоліну у стандарт лікування хворих на пептичну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки.

Ключові слова: лансопрозол, метронідазол, кларитроміцин, тіотриазолін, функція печінки.

Вступ. Серйозною проблемою сучасної гастроентерології є пептична виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (ПВ), особливо зростання рівня захворюваності на ПВ серед осіб працездатного віку та підлітків [1]. Відповідно до маастрихтського стандарту розроблені схеми лікування хворих на ПВ [11]. Вони включають антисекреторний препарат і 2–3 антибіотики, направлені відповідно на усунення фактора кислотно-пептичної агресії і ерадикацію *Helicobacter Pylori* (HP). Кожен із препаратів використаної схеми лікування: лансопрозол (ЛП), метронідазол (МН) і кларитроміцин (КМ) трансформуються в печінці, тому використовується з обережністю у хворих з ураженнями печінки навіть при умові їх монотерапевтичного лікування. При призначенні потрібної терапії ризик гепатотоксичної дії медикаментів значно зростає.

Проте тільки поодинокі літературні дані вказують на гепатотоксичні прояви антихелікобактерного лікування і застерігають про обережність його застосування у хворих з супутньою гепатобіліарною патологією [2]. Не розробленим продовжує залишатися питання щодо включення у стандарт противиразкової терапії гепатопротекторів для попередження супутнього ураження гепатобіліарної системи.

Мета роботи – вивчити гепатопротекторну активність тіотриазоліну в умовах застосування препаратів потрібної терапії ПВ: лансопрозолу, метронідазолу і кларитроміцину.

Методи дослідження. Експерименти виконано на 18 білих нелінійних щурах-самцях масою 170-180 г. Усі тварини були розділені на 3 групи – по шість тварин у кожній: перша група – контрольна, у другій внутрішньошлунково вводили

метронідазол (МН), лансопрозол (ЛП) і кларитроміцин (КМ) у дозах, які відповідають середнім терапевтичним дозам при лікуванні хворих на ВХ: ЛП – 60 мг на добу, КМ і МН – по 1000 мг на добу [3]. Зазначені дози перераховували на еквівалентні дози для білих щурів і становили для ЛП – 5,4 мг·кг⁻¹, КМ і МН – по 90,7 мг·кг⁻¹ на добу [4]. ЛП вводили у вигляді желатинової суспензії для запобігання руйнуванню у шлунку. У третій групі разом з противиразковими препаратами внутрішньочеревно вводили 2,5 % розчин тіотриазоліну у дозі 9,07 мг·кг⁻¹, який відповідав середньодобовій дозі 100 мг для дорослої людини [5].

В експериментах використовували ЛП під торговою назвою Ланза (виробник “Дженом”, Індія), МН і КМ – фармацевтичної компанії “Здоров’я” (Україна), тіотриазолін – корпорації “Артеріум” (Україна). Дослідження проводили відповідно до Європейської конвенції з захисту лабораторних тварин [12].

Критерієм оцінювання гепатозахисної активності тіотриазоліну в досліджуваних експериментальних умовах стали показники жовчовидільної функції печінки [6]. Через одну добу після останнього введення противиразкових препаратів і тіотриазоліну під тіопентало-натрієвим знеболенням (80 мг на кілограм маси) у тварин катетеризували загальну жовчну протоку і збирали жовч протягом 1 год. В отриманій жовчі за методикою В. П. Мирошніченко і співавт. (1978) визначали концентрацію сумарних жовчних кислот і холестеролу, розраховували їх питому швидкість виділення [1]. Крім цього, оцінювали літогенні властивості жовчі за холато-холестероловим коефіцієнтом: сумарні жовчні кислоти/холестерол.

У жовчі визначали також концентрації загального, прямого і непрямого білірубину за методом Ван ден Берга в модифікації М. П. Скакуна [7]. Розраховували питому швидкість їх екскреції. Крім цього, обчислювали ступінь кон'югації білірубину: $\text{прямий білірубін} \cdot 100 / \text{загальний білірубін} (\%)$.

Після забору жовчі тварин умертвляли методом декапітації.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Результати й обговорення. Як видно з таблиці 1, застосування тіотриазоліну на тлі введення противиразкових препаратів здійснювало істотний позитивний вплив на стан жовчоутворювальної і жовчовидільної функцій печінки.

Порівняно із групою, в якій застосовували противиразкові препарати, статистично достовірною більшим був вміст загальних жовчних кислот у жовчі – на 43,8 % ($p_{2,3} < 0,001$), прямого білірубину – на 28,6 % ($p_{2,3} < 0,05$). Суттєво мен-

шими спостерігалися концентрація непрямого білірубину жовчі – на 35,3 % ($p_{2,3} < 0,05$). Відмічалася тенденція до зниження холестеролу жовчі – на 15,4 % ($p_{2,3} > 0,05$). Внаслідок цього істотно підвищувався холато-холестероловий коефіцієнт – в 1,9 раза ($p_{2,3} < 0,01$) і ступінь кон'югації білірубину – на 35,6 % ($p_{2,3} < 0,01$).

Привертає увагу факт, що рівень загальних жовчних кислот на тлі застосування противиразкових препаратів у комбінації з тіотриазоліном не досягав величини контрольної групи і був нижчим на 21,2 % ($p_{1,3} < 0,01$). Аналогічно нижчим виявився і вміст прямого білірубину в цій групі – на 24,1 % ($p_{1,3} < 0,05$), значно меншими були концентрації загального і непрямого білірубину – відповідно, на 19,6 і 60,1 % ($p_{1,3} < 0,05-0,001$).

Разом з тим відмічалася нормалізація холато-холестеролового співвідношення і ступеня кон'югації білірубину, які після поєданого застосування противиразкових препаратів і тіотриазоліну статистично достовірно не відрізнялися від контрольної групи ($p_{1,3} > 0,05$).

Таблиця 1. Вплив тіотриазоліну на біохімічний склад жовчі щурів після введення МН, ЛП і КМ ($M \pm m$)

Показник	Група 1 (контроль), n=6	Група 2 (МН+ЛП+ КМ), n=6	Група 3 (МН+ЛП+ КМ+тіотриазолін), n=6	$p_{1,2}$	$p_{1,3}$	$p_{2,3}$
Загальні жовчні кислоти, $г \cdot л^{-1}$	3,650±0,148	2,000±0,120	2,875±0,090	<0,001	<0,01	<0,001
Холестерол, $г \cdot л^{-1}$	0,294±0,019	0,324±0,020	0,274±0,035	>0,05	>0,05	>0,05
Холато-холестероловий коефіцієнт	12,7±1,0	6,0±0,6	11,5±1,6	<0,001	>0,05	<0,01
Загальний білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	98,3±6,4	82,7±3,9	79,0±3,5	>0,05	<0,05	>0,05
Прямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	67,6±5,1	39,9±3,4	51,3±3,1	<0,01	<0,05	<0,05
Непрямий білірубін, $мкмоль \cdot л^{-1}$	69,5±5,3	42,8±3,3	27,7±4,6	<0,05	<0,001	<0,05
Ступінь кон'югації білірубину, %	68,6±1,9	48,3±3,5	65,5±4,8	<0,001	>0,05	<0,05

Примітка: $p_{1,2}$ – достовірність відмінностей між показниками групи 1 і 2; $p_{1,3}$ – між показниками групи 1 і 3; $p_{2,3}$ – між показниками групи 2 і 3.

Отримані результати свідчать про те, що введення противиразкових препаратів зумовлювало істотне порушення жовчоутворювальної функції печінки, пригнічення синтезу жовчних кислот і кон'югації непрямого білірубину, що, очевидно, пов'язано з дисфункцією мікросомальних ферментів, які відповідають за метаболізм холестеролу і взаємодію непрямого білірубину з глюконовою кислотою [8]. Зниження на цьому тлі холато-холестеролового співвідношення вказує на зростання літогенних властивостей жовчі [9].

Профілактичне застосування тіотриазоліну супроводжується вираженим позитивним ефектом за показниками жовчоутворення, що в цілому відповідає даним інших авторів, які вивчали фармакологічні властивості в умовах зовнішніх

тоскних впливів. В літературі є відомості, що анаболічний вплив тіотриазоліну, пригнічення інтенсивності ПОЛ і цитолізу є основними відмінними рисами цього препарату від решти гепатопротекторів [10].

Висновки. 1. Поєдане застосування лансопразолу в дозі $5,4 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, метронідазолу і кларитроміцину в дозах по $90,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ впродовж семи днів викликає істотне порушення жовчоутворювальної функції печінки, що проявляється суттєвим зниженням вмісту у жовчі загальних жовчних кислот і прямого білірубину, зменшення ступеня кон'югації білірубину та холато-холестеролового співвідношення.

2. Корегувальне застосування тіотриазоліну в дозі $9,07 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ зменшує токсичні прояви про-

тивиразкових препаратів, зумовлює підвищення вмісту у жовчі загальних жовчних кислот та прямого білірубину, нормалізує вміст холестеролу, холато-холестеролове співвідношення та ступінь кон'югації білірубину.

3. Отримані дані щодо ефективності тіотриазоліну в умовах застосування противиразко-

вих препаратів вказують на доцільність розгляду питання щодо його включення в стандарт лікування виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки для зменшення токсичних проявів комбінацій антибіотиків і антисекреторних препаратів, що вимагає подальшого поглибленого доклінічного вивчення.

Література

1. Аксенов О. С. Эрадикационная терапия Helicobacter pylori при язвенной болезни и ее влияние на структурное состояние слизистой оболочки желудка / О. С. Аксенов, В. В. Молчанов, Л. С. Хибин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 3. – С. 17–19.
2. Скрипник І. Особливості клінічного перебігу та сучасні підходи до лікування хворих із пептичною виразкою і супутнім хронічним гепатитом / І. Скрипник // Ліки України. – 2002. – № 10. – С. 6–12.
3. И. В. Маев Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с H. pylori (материалы консенсуса Маастрихт-3) / И. В. Маев, А. А. Самсонов // Гастроэнтерология. – 2006. – Т. 8, № 1.
4. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии наук СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
5. Клиническое применение титотриазолина в терапии / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 6. – С. 71–74.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с
7. Методические рекомендации по эксперименталь-

- ному изучению желчегонной, холеспазмолитической, холелитической и гепатопротекторной активности новых лекарственных веществ / С. М. Дроговоз, С. И. Сальникова, Н. П. Скакун, В. В. Слышков. – К. : ФКМЗ Украины, 1994. – 46 с
8. Чекман И. С. Микросомальная ферментная система организма / И. С. Чекман, К. А. Посохова, Е. Г. Береговая. – Киев, 1996. – 80 с
9. Вахрушев Я. М. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью / Я. М. Вахрушев, И. В. Муфаздалова // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 44–48/
10. Альтернатива выбора гепатопротекторов в условиях токсического гепатита и частичной резекции печени / С. М. Дроговоз, Т. В. Бородина, Л. В. Деримедведь, Е. В. Журавель // Провизор. – 1998. – Вып. 18. – С. 11–13.
11. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, N 2. – P. 167–180.
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Strasbourg: Council of Europe, 1986. – 1986. – No 123. – P. 52.

ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ ЛАНСОПРАЗОЛА, МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛАРИТРОМИЦИНА НА ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ ПЕЧЕНИ И ЕЕ КОРРЕКЦИЯ ТИОТРИАЗОЛИНОМ

В. В. Пидгирный

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в эксперименте на белых крысах установлено, что сочетанное применение лансопразола в дозе 5,4 мг • кг⁻¹, метронидазола и кларитромицина в дозах по 90,7 мг • кг⁻¹ снижает желчеобразовательную функцию печени и способствует увеличению литогенных свойств желчи. Применение титотриазолина в дозе 9,07 мг • кг⁻¹ нивелирует токсические проявления противоязвенных препаратов, нормализуя содержание холестерина, холато-холестероловое соотношение и степень конъюгации билирубина. Полученные данные указывают на целесообразность рассмотрения вопроса о включении титотриазолина в стандарт лечения больных пептической язвой желудка и двенадцатиперстной кишки.

Ключевые слова: лансопразол, метронидазол, кларитромицин, титотриазолин, функция печени.

INFLUENCE OF COMBINATION OF LANSORAZOL, METRONIDAZOL AND CLARITHROMYCIN ON BILIARY FUNCTION OF THE LIVER AND ITS CORRECTION BY THIOTRIAZOLIN

V. V. Pidhirnyi

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: in the experiment on white rats there was found that the combined use of Lansoprazol in doses of $5.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, Metronidazol and Clarithromycin in doses of $90.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ reduces biliary function and helps to increase the lithogenic properties of bile. Application Thiotriazolin dose of $9.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ eliminates the toxic manifestations of antiulcer drugs, normalize cholesterol content, cholatocholesterol coefficient and degree of conjugation of bilirubin. These data indicate the feasibility of considering the inclusion Thiotriazolin in standard treatment of gastric and duodenal ulceration.

Key words: lansoprazol, metronidazol, clarithromycin, thiotriazolin, liver function.

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 616.98-053.31

ВПЛИВ ХЛОРОГЕНОВОЇ КИСЛОТИ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

© А. П. Левицький¹, І. А. Селіванська¹, О. А. Мельник², Т. А. Groшовий³

¹Інститут стоматології НАМН, Одеса

²Одеський національний медичний університет

³Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: відтворення цукрового діабету за допомогою алоксану викликає достовірне підвищення рівня в сироватці крові маркерів запалення – МДА і еластази, а також збільшення ступеня дисбіозу, який визначається за ферментативним методом Левицького. Введення хлорогенової кислоти знижує до норми рівень маркерів запалення і дисбіозу, а також суттєво підвищує знижений при діабеті антиоксидантно-прооксидантний індекс (АПІ).

Ключові слова: алоксановий діабет, біохімічні показники сироватки, запалення, дисбіоз, хлорогенова кислота, антиоксиданти.

Вступ. Хлорогенова кислота (ХГК), складний ефір кавової і хінної кислот, належить до поліфенольних сполук рослинного походження і міститься в значних кількостях в каві, коренях цикорію, насінні соняшнику [1, 2]. Має широкий спектр біологічної активності: антиоксидантну, антимікробну, мембранопротекторну, протизапальну [1, 3]. Останнім часом з'явилися дані про її лікувально-профілактичну дію при цукровому діабеті [4, 5].

Нами розроблена рецептура і технологія таблеток, що містять хлорогенову кислоту (20 мг / табл.), яку отримували з соняшникової макухи [6].

Метою цього дослідження стало вивчення дії ХГК на ряд біохімічних показників сироватки крові щурів з алоксановим діабетом, причому були обрані показники, що відображають наявність запалення, дисбіозу та стану ряду захисних систем організму.

Методи дослідження. У роботі використано такі реактиви: алоксан (алоксан 1-водний «ч», НВФ «Синбіас», Україна), хлорогенова кислота (вміст ХГК 50%, джерело – соняшникова макуха, отримана в лабораторних умовах проф. В. І. Литвиненко, ДНЦЛЗ, м. Харків). Решта реактиви кваліфікації «х.ч.» або «ч.д.а.».

Досліди були проведені на 18 білих щурах лінії Вістар (самки, 10 місяців, жива маса 260 ± 10 г), яких розділили на 3 рівних групи: 1-ша – контроль (інтактні), 2-га – з алоксановим діабетом (без лікування), 3-тя – з алоксановим діабетом + перорально ХГК в дозі 2 мг/щура протягом 20 днів. Алоксановий діабет викликали одноразовим введенням внутрішньочеревно

алоксану в дозі 100 мг /кг. Умертвіння тварин здійснювали на 21-й день під тіопенталовом наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання із серця.

У сироватці крові визначали вміст глюкози [7], рівень маркерів запалення: концентрацію малонового діальдегіду (МДА) та активність еластази [8], активність уреаз (біохімічний маркер мікробного обсіменіння) [9] і лізоциму (показник неспецифічного імунітету) [9]. За співвідношенням відносних активностей уреаз і лізоциму розраховували ступінь дисбіозу за методом Левицького [9]. Стан антиоксидантних систем організму оцінювали за рівнем каталази [7] і антиоксидантно-прооксидантного індексу АПІ [7].

Результати й обговорення. На рисунку 1 показано зміну вмісту глюкози в сироватці крові щурів з алоксановим діабетом, видно, що при моделюванні діабету цей показник достовірно збільшується, а введення ХГК проявляє тенденцію до його зниження (однак $p > 0,05$).

У таблиці 1 наведено результати визначення в сироватці маркерів запалення: МДА та еластази. З даних таблиці 1 видно, що обидва маркери запалення достовірно зростають при моделюванні діабету (більшою мірою – МДА). Введення ХГК знижує рівень цих маркерів практично до норми, що свідчить, по-перше, про розвиток системного запалення при цукровому діабеті, а по-друге, про виражені протизапальні властивості ХГК.

Встановлено, що системне запалення при діабеті – це результат мікробної інтоксикації, яка завжди наявна при дисбіозі 3-го ступеня.

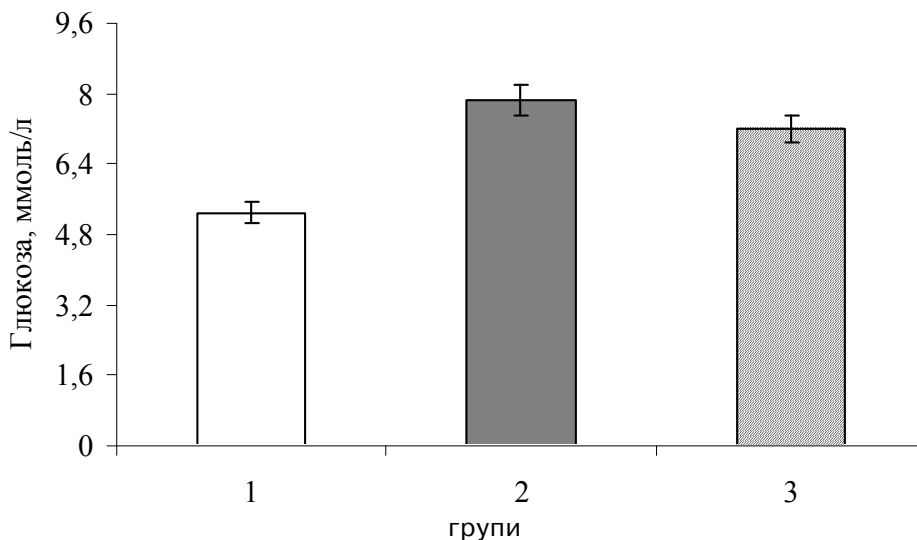


Рис. 1. Вплив ХГК на рівень глюкози в сироватці крові щурів з діабетом (* – Дані достовірні порівняно з групою 1).

Таблиця 1. Вплив ХГК на рівень маркерів запалення в сироватці крові щурів з діабетом

№ за/п	Групи	МДА, ммоль/л	Еластаза, мк-кат/л
1	Контроль (інтактні)	0,48 ± 0,10	182,0 ± 10,7
2	Діабет (без лікування)	0,88 ± 0,15 p<0,05	238,2 ± 11,8 p<0,01
3	Діабет + ХГК	0,54 ± 0,12 p>0,5 p ₁ >0,05	189,8 ± 8,8 p>0,5 p ₁ <0,01

Примітки: p – показник достовірності відмінностей з групою 1; p₁ – показник достовірності відмінностей з групою 2.

У таблиці 2 наведено результати визначення активності уреази, лізоциму і ступеня дисбіозу. З даних таблиці 2 видно, що при алоксановому діабеті достовірно зростає ступінь дисбіозу (в 1,7 раза) як за рахунок збільшення мікробного обсіменіння (зростання активності уреази), так і за рахунок зниження імунітету (зниження актив-

ності лізоциму). Введення ХГК достовірно знижує активність уреази і достовірно збільшує активність лізоциму, що практично усуває явище генералізованого дисбіозу. Ці результати підтверджують наявні в літературі дані про антимікробну дію ХГК і підтверджують, що ХГК має і антидисбіотичні властивості.

Таблиця 2. Вплив ХГК на активність уреази, лізоциму і ступінь дисбіозу в сироватці крові щурів з діабетом

№ за/п	Групи	Уреаза, мк-кат/л	Лізоцим, од/л	Ступінь дисбіоза, од.
1	Контроль (інтактні)	0,179 ± 0,024	8,8 ± 2	1,00 ± 0,10
2	Діабет (без лікування)	0,230 ± 0,021 p>0,05	65 ± 2 p<0,001	1,74 ± 0,19 p<0,01
3	Діабет + ХГК	0,182 ± 0,008 p>0,8 p ₁ <0,05	74 ± 1 p<0,001 p ₁ <0,05	1,21 ± 0,13 p>0,05 p ₁ <0,05

Примітка. Див. табл. 1.

У таблиці 3 наведено результати визначення активності антиоксидантного ферменту каталази та рівня індексу АПІ, що відображає співвідношення анти- і прооксидантних систем сироватки крові. Дані таблиці 3 підтверджують, що при алок-

сановому діабеті достовірно знижується активність каталази і, особливо, індекс АПІ. Введення ХГК не впливає на знижену активність каталази, проте збільшує (хоча і не до норми) індекс АПІ за рахунок зниження концентрації МДА.

Таблиця 3. Вплив ХГК на активність каталази та антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ в сироватці крові щурів з діабетом

№ за/п	Групи	Каталаза, мкат/л	АПІ, од.
1	Контроль (інтактні)	0,184 ± 0,017	3,83 ± 0,37
2	Діабет (без лікування)	0,135 ± 0,010 p<0,05	1,53 ± 0,13 p<0,001
3	Діабет + ХГК	0,130 ± 0,010 p<0,05 p ₁ >0,5	2,41 ± 0,19 p<0,05 p ₁ <0,05

Примітка. Див. табл. 1.

Висновки. ХГК збільшує індекс АПІ не за рахунок активації ендогенної ферментативної антиоксидантної системи, а за рахунок прямої антиоксидантної дії молекули ХГК [1].

Отримані нами результати переконливо

підтверджують лікувально-профілактичну ефективність ХГК при експериментальному цукровому діабеті і дають вагомі підстави вважати, що вона буде не менш ефективною і в клініці у пацієнтів з цукровим діабетом 1 і 2 типів.

Література

1. Левицький А. П. Хлорогенова кислота: біохімія і фізіологія / А. П. Левицький, Є. К. Вертікова, І. А. Селіванская // Мікробіологія і біотехнологія. – 2010. – № 2 (10). – С. 6–21.
2. Clifford M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates - nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism / M.N. Clifford // J. Sci. Food and Agric. [МФИШ]. – 2000. – V. 80, № 7. – С. 1033–1043.
3. Левицький А. П. Структура і функція рослинних поліфенолів / А. П. Левицький // Вісник стоматології. – 2010. – № 5 (73). – Спецвипуск. – С. 18–20.
4. Левицький А. П. Порівняльна гіпоглікемія і антиоксидантна ефективність препаратів поліфенолів при експериментального діабеті II типу / А. П. Левицький, Ю. В. Цісельський // Вісник стоматології. – 2010. – № 5. – С. 25–27.
5. Antihyperglycemic and antioxidant properties of caffeic acid in db/db mice / J. J. Un, L. Mi-Kyung, B. P. Yong [et

al.] // J. of Pharmacol. and Exper. Therapeutics. – 2006. – V. 318, № 2. – P. 476–483.

6. Степула М. В. Вплив різних факторів на вилучення хлорогенової і кавової кислот з насіння соняшнику / М. В. Степула, В. Г. Щербаків, В. Т. Лобанов // Харчова технологія. – 2006. – № 1. – С. 49–51.

7. Горячковський А. М. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці / А. М. Горячковський. - 3-те вид. – Одеса: Екологія, 2005. – 616 с.

8. Біохімічні маркери запалення тканин ротової порожнини: метод. рекомендації / [Левицький А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. та ін.]. – Одеса, 2010. – 16 с.

9. Пат. 43140 Україна, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. [та ін.]. № u200815092; заявл. 26.12.08, опубл. 10.08.09, Бюл. № 15.

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОГЕНОВОЙ КИСЛОТЫ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

А. П. Левицкий¹, И. О. Селиванская¹, О. А. Мельник², Т. А. Грошовый

¹Институт стоматологии НАМН, Одесса

²Одесский национальный медицинский университет

³Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: моделирование сахарного диабета с помощью аллоксана вызывает достоверное повышение уровня в сыворотке крови маркеров воспаления – МДА и эластазы, а также увеличение степени дисбиоза, который определяется ферментативным методом Левицкого.

Введение хлорогеновой кислоты снижает до нормы уровень маркеров воспаления и дисбиоза, а также существенно повышает сниженный при диабете антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, биохимические показатели сыворотки, воспаление, дисбиоз, хлорогеновая кислота, антиоксиданты.

EFFECT OF CHLOROGENIC ACID ON BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD SERUM OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES

A. P. Levytskyi¹, I. O. Selivanska¹, O. A. Melnyk², T. A. Hroshovi³

¹Stomatology Institute of NAMS of Ukraine

²Odessa National Medical University

³Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsry

Summary: stimulating diabetes with alloxan causes a significant increase in the blood serum levels of inflammatory markers – MDA and elastase, as well as an increase in the degree of dysbiosis, which is determined by the fermentative method of Levytskyi. The introduction of chlorogenic acid decreases the inflammation markers and dysbiosis to normal levels, as well as significantly reducing the increased level of the antioxidant-prooxidant index API in diabetic cases.

Key words: alloxan diabetes, biochemical markers, serum parameters, inflammation, dysbiosis, chlorogenic acid, and antioxidants.

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 616.831-001-092.9-085.21

ПРЕПАРАТИ КВЕРЦЕТИНУ ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

© С. О. Жиляєв, С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено вплив препаратів кверцетину ліпофлаону (ліпосомальна форма) та корвітину (водорозчинна форма) на перебіг експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у гострому та віддаленому періодах. Ліпофлаон у дозі 370 мг/кг (10 мг/кг за кверцетином) та корвітин 150 мг/кг (15 мг/кг за кверцетином) виявляють максимальну активність, знижуючи летальність, покращуючи фізичну витривалість та зменшуючи поведінкові порушення і неврологічний дефіцит.

Ключові слова: кверцетин, корвітин, ліпофлаон, церебропротекція, дозозалежність, черепно-мозкова травма.

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) займає одне з провідних місць у структурі ураження головного мозку та є найпоширенішою серед осіб працездатного віку. У світі на 2 % щороку збільшується кількість хворих із ЧМТ, в Україні за останні 10 років частота ЧМТ зросла більш ніж удвічі і щорічна кількість постраждалих становить 200 тис. осіб [7, 8, 12]. Висока летальність при тяжкій ЧМТ (до 50 %) та інвалідизація потерпілих свідчить про актуальність пошуку нових ефективних засобів для фармакотерапії даної патології [7, 9, 10]. Головний мозок є найчутливішим до вільнорадикального окиснення органом завдяки деяким особливостям: великий вміст поліненасичених жирних кислот (до 60 %) та нижча порівняно з іншими органами активність антиоксидантної системи, яка швидко виснажується, велике споживання кисню тощо. Сучасна концепція церебропротекції ґрунтується на використанні великої кількості препаратів, завдяки чому досягається комплексний вплив на вторинне пошкодження структур головного мозку, основою якого є патобіохімічний каскад з утворенням вільних радикалів [3, 9, 12]. У хворих із ЧМТ можуть бути використані препарати кверцетину, який комбінує ряд життєво необхідних ефектів, а саме: антиоксидантний, протинабряковий, антигістамінний та протизапальний на тлі низької токсичності [9, 10, 13]. Попередні дослідження [2, 6, 9, 12, 13] свідчать про патогенетичну обґрунтованість використання препаратів кверцетину корвітину та ліпофлаону в лікуванні нейротравми, але доцільно виявити дозозалежну церебропротективну ефективність кожного з препаратів для обґрунтування використання зазначених ліків.

Мета дослідження – визначити дозозалежність впливу препаратів кверцетину (ліпосо-

мальної форми – ліпофлаону та водорозчинної – корвітину) на перебіг експериментальної травматичної хвороби мозку тяжкого ступеня у гострому та віддаленому періодах впродовж 14 діб. Вивчити вплив кожного з препаратів на летальність, рухову і дослідницьку активність, стан м'язового тонуусу і координації рухів, фізичну витривалість при ЧМТ.

Методи дослідження. Дослідження проведено на 84 білих самцях щурів лінії Vistar масою 180–210 г. Препарати вводили в профілактичному режимі внутрішньочеревно за 30 хв до моделювання травми. Група № 1 – контрольні тварини, яким вводили фізіологічний розчин в об'ємі 2 мл. Тваринам групи № 2, 3, 4 вводили ліпофлаон у дозах 185 мг / кг; 370 мг/кг і 555 мг/кг (у перерахунку на кверцетин відповідає дозам 5; 10 і 15 мг/кг). Щурам групи № 5, 6, 7 вводили корвітин у дозах 50 мг/кг; 100 мг/кг; 150 мг/кг (відповідно 5; 10 і 15 мг/кг за кверцетином). Тяжку ЧМТ відтворювали під ефірним наркозом шляхом дозованого удару по тім'яно-потиличній ділянці склепіння черепа вантажем масою 0,0667 кг з енергією 0,425 Дж [5]. Безпосередньо після нанесення ЧМТ визначали час відновлення рухової активності. Оцінювали смертність безпосередньо після нанесення травми, протягом перших 24 год і впродовж 14 діб. До моделювання ЧМТ, через 24 год і на 14 добу визначали поведінку та рухову активність тварин за допомогою тесту відкритого поля, фізичну витривалість в тесті плавання з навантаженням 10 % від маси тіла, координацію рухів і м'язовий тонус за тестом стрижня, що обертається (10 об./хв) [1, 4]. Неврологічний дефіцит визначали на 1-шу та на 14-ту добу після нанесення травми за методом Todd et al. [5]. Результати обробляли статистично з викорис-

танням t-критерію Стьюдента, парного критерію Вілкоксона та кутового перетворення Фішера.

Результати й обговорення. Як свідчать дані таблиці 1, смертність в групі контрольної патології склала 50 %, що відповідає характеристиці даної експериментальної моделі та показникам смертності серед постраждалих з тяжкою ЧМТ [5,12]. Зменшення летальності на тлі обох препаратів у дозах, еквівалентних 5; 10 і 15 мг/кг за кверцетином, свідчить про покращення перебігу найгострішого періоду травматичної хвороби на відміну від групи модельної патології, можливо, завдяки запобіганню роз-

витку посттравматичного токсикозу, який характеризується інтенсифікацією пероксидного окиснення та виснаженням антиоксидантної системи [3]. Ліпофлавіон при профілактичному введенні в дозі 5 мг/кг за кверцетином відповідно менш ефективно, ніж в інших групах, гальмує розвиток патологічних процесів у періоді первинних проявів травматичної хвороби (до 14 діб), коли відбуваються зміни нервової і ендокринної регуляції, контролю системного та регіонарного кровообігу, розвиваються печінково-ниркова недостатність, порушення водно-електролітного балансу тощо [3,12].

Таблиця 1. Летальність в умовах експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів під впливом препаратів кверцетину

Період загибелі тварин	Модельна патологія	Ліпофлавіон			Корвітин		
		185 мг/кг (5 мг/кг) [^]	370 мг/кг (10 мг/кг) [^]	550 мг/кг (15 мг/кг) [^]	50 мг/кг (5 мг/кг) [^]	100 мг/кг (10 мг/кг) [^]	150 мг/кг (15 мг/кг) [^]
		n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
На 1-шу годину	16,6 % (2)	8,3 % (1)	0	0	0	0	0
На 1-шу добу	25 % (3)	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *
На 14-ту добу	8,3 % (1)	8,3% (1)	8,3 % (1)	0	8,3 % (1)	0	0
Загальна смертність	50% (6)	16,6% (2)	8,3 % * (1)	0 *	8,3 % * (1)	0 *	0 *

Примітки: [^] – перерахунок дози на кверцетин; * – вірогідні відмінності (p < 0,01) з показником модельної патології за критерієм Фішера.

Дані, наведені на рисунку 1, свідчать про дозозалежність ефектів обох препаратів. На відміну від показників інших тестів, які були використані у цьому

дослідженні, підвищення дози ліпофлавіону (550 мг/кг) приводило до зменшення часу відновлення інтегративної функції головного мозку.

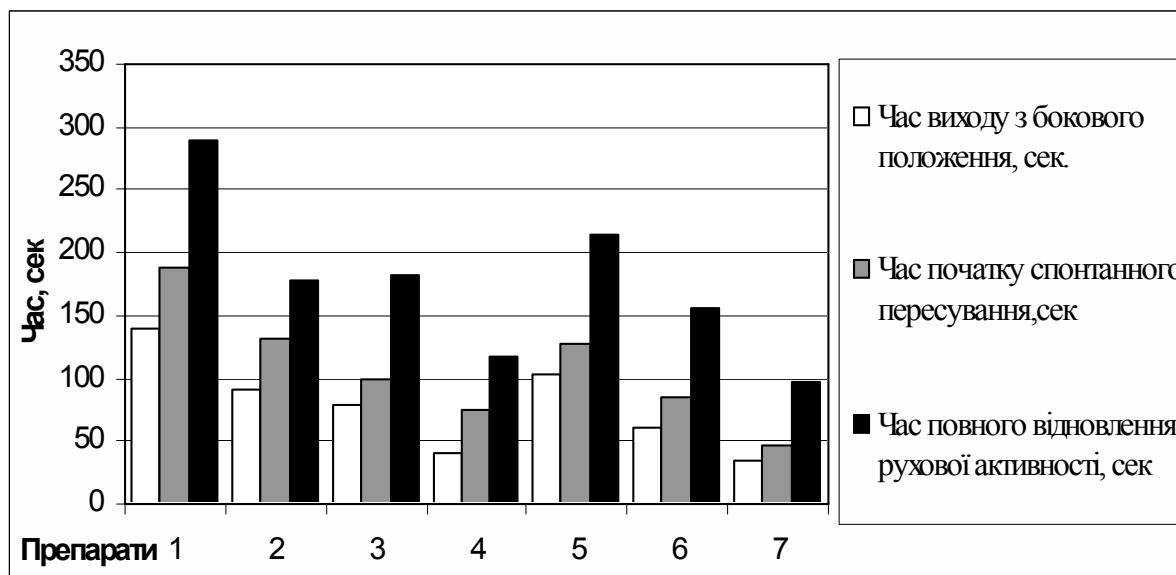


Рис. 1. Вплив препаратів кверцетину на відновлення рухової активності щурів після нанесення експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми. Вірогідні відмінності (p < 0,05): * – з групою модельної патології, # – з показниками еквівалентних доз препаратів. 1 – модельна патологія, 2 – ліпофлавіон (185 мг/кг), 3 – ліпофлавіон (370 мг/кг), 4 – ліпофлавіон (555 мг/кг), 5 – корвітин (50 мг/кг), 6 – корвітин (100 мг/кг), 7 – корвітин (150 мг/кг).

Дані, наведені на рисунку 2, надають можливість оцінити вплив препаратів кверцетину в різних дозах на показники відкритого поля до травми, через 24 год та через 14 днів після моде-

лювання ЧМТ. Ліпофлавіон та корвітин у дозі 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин не покращували показників цього тесту за винятком вертикальної рухової активності та грумінгу.

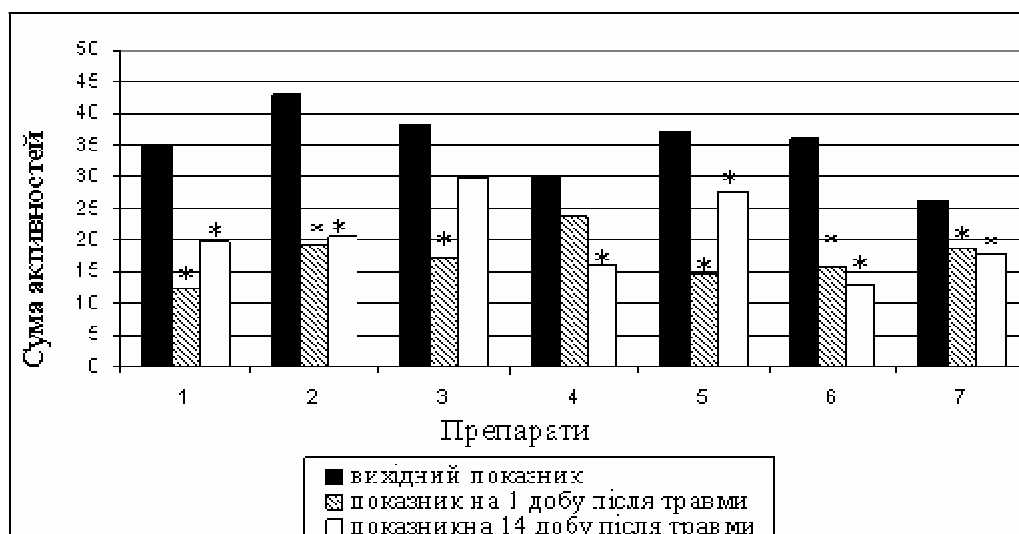


Рис. 2. Порівняльна характеристика впливу препаратів кверцетину в різних дозах на сумарний показник активності тесту відкритого поля при експериментальній тяжкій черепно-мозковій травмі у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з вихідним станом за критерієм Вілкоксона. Нумерація груп, як на рисунку 1.

Зміни показників відкритого поля вказують, що у гострому періоді ліпофлавіон у дозі 10 мг / кг за кверцетином менш активний, ніж у дозі 15 мг/кг. Але вже у період ранніх проявів (14-та доба) відновлення показників горизонтальної активності (кількість перетнутих квадратів), дослідницької активності (кількість обстежених отворів) та суми всіх активностей було максимальним на тлі ліпофлавіону в дозі 10 мг/кг за кверцетином, статистично не відрізняючись від вихідних даних. Подібної тенденції у еквівалентних дозах корвітину зазначено не було. За 2 тижні спостереження в групі тварин, яким було введено корвітин у дозі 10 мг/кг за кверцетином, погіршувалися всі показники тесту відкритого поля. Корвітин у дозі 15 мг/кг за кверцетином у гострому періоді покращував рухову активність за рахунок горизонтального та вертикального компонентів, збільшував кількість уринацій та болюсів. Відстрочений період ЧМТ у даній групі характеризувався відновленням дослідницької активності та кількості вертикальних стійок. Найгірші показники фізичної витривалості (рис. 3) спостерігали у групі модельної патології та в групі ліпофлавіону (5 мг/кг за кверцетином) як у гострому періоді, так на 14-ту добу. Показники груп тварин, яким вводили ліпофлавіон у дозах 10 та 15 мг/кг за кверцетином, свідчать про незначне погіршення їх стану у гострому періоді та про відновлення до рівня, що перевищує вихідні показники на 14-ту добу після травми.

Таким чином, введення ліпофлавіону дозі 10 мг/кг за кверцетином сприяло більш вираженому відновленню фізичної витривалості у період первинних проявів наслідків ЧМТ. Гострий період у піддослідних тварин, яким вводили корвітин у дозах 5 та 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин, характеризувався відсутністю значущих відмінностей від вихідного рівня, але подальше спостереження стану характеризувалося погіршенням цих показників. Слід зазначити, що тільки у піддослідній групі, якій було введено корвітин у дозі 15 мг/кг за кверцетином зафіксовано відсутність статистично значущих відмінностей як у гострому періоді, так у періоді первинних проявів.

Дані рисунка 4 свідчать, що м'язовий тонус і координація рухів були максимально збережені як у перші 24 год після травми, так і на 14-ту добу в групах тварин, які отримували ліпофлавіон та корвітин у дозах, еквівалентних 10 та 15 мг/кг за кверцетином. Ефект ліпофлавіону в дозі 10 мг/кг за кверцетином перевищував активність у дозі 15 мг/кг порівнянно з групою модельної патології. Найгірші показники було зафіксовано в групі модельної патології, а також в групах ліпофлавіону та корвітину, які вводили у дозі 5 мг/кг за кверцетином.

Як свідчать дані рисунка 5, обидва препарати кверцетину в 3–4 рази покращують результат відновлення функціонального стану ЦНС порівняно з показником нелікованих тварин за

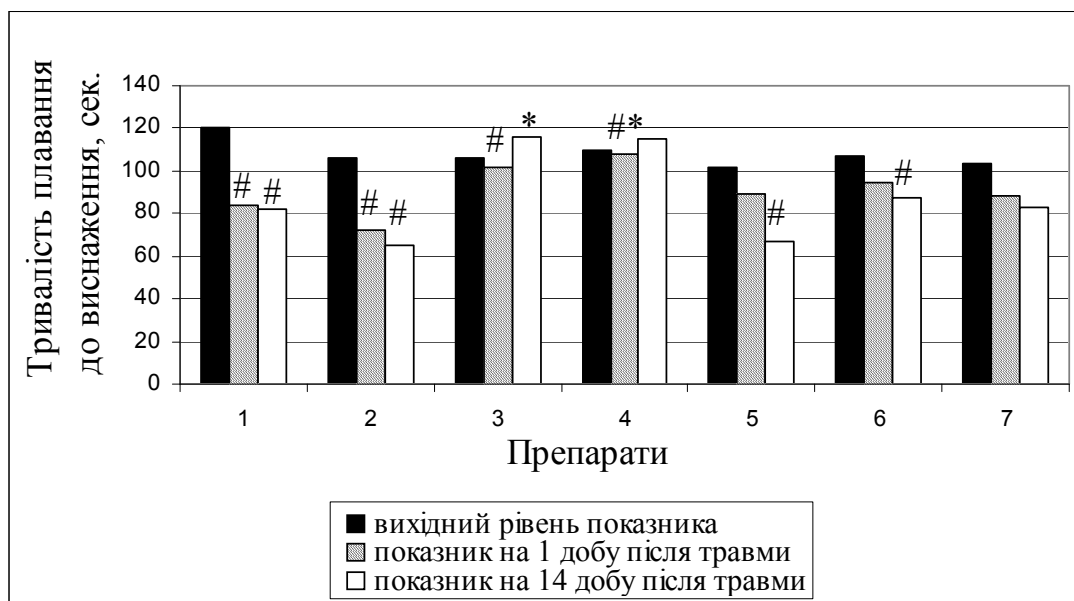


Рис. 3. Порівняльна динаміка фізичної витривалості (тест плавання з навантаженням) під впливом препаратів кверцетину у різних дозах у динаміці експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з показником модельної патології; # – з вихідним станом за критерієм Вілкоксона. Нумерація груп, як на рисунку 1.

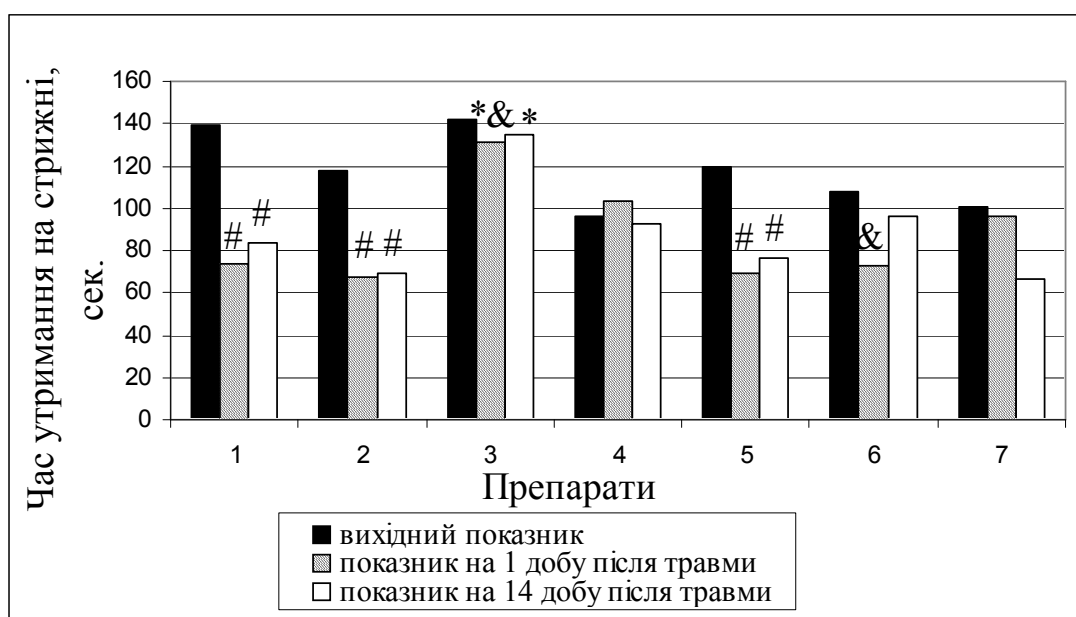


Рис. 4. Порівняльна динаміка координації рухів (тест стрижня, що обертається) під впливом препаратів кверцетину у різних дозах в умовах експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з показником модельної патології, # – з вихідним станом за критерієм Вілкоксона; & – з показниками еквівалентних доз препаратів.

інтегральним показником неврологічного дефіциту.

У попередньому дослідженні встановлено церебропротективну активність кверцетину, який є діючою речовиною корвітину та ліпофлаону, і роль допоміжних речовин цих препаратів при ЧМТ [6]. У даній роботі з'ясовано дозозалежність

ефектів препаратів кверцетину при експериментальній тяжкій ЧМТ, їх вплив на перебіг травматичної хвороби головного мозку. Цей вплив може бути пов'язаний з вазотропним ефектом, інгібуванням ліпооксигеназного шляху метаболізму арахноїдової кислоти регуляцією активності фосфоліпази С, протеїнкінази, поперед-

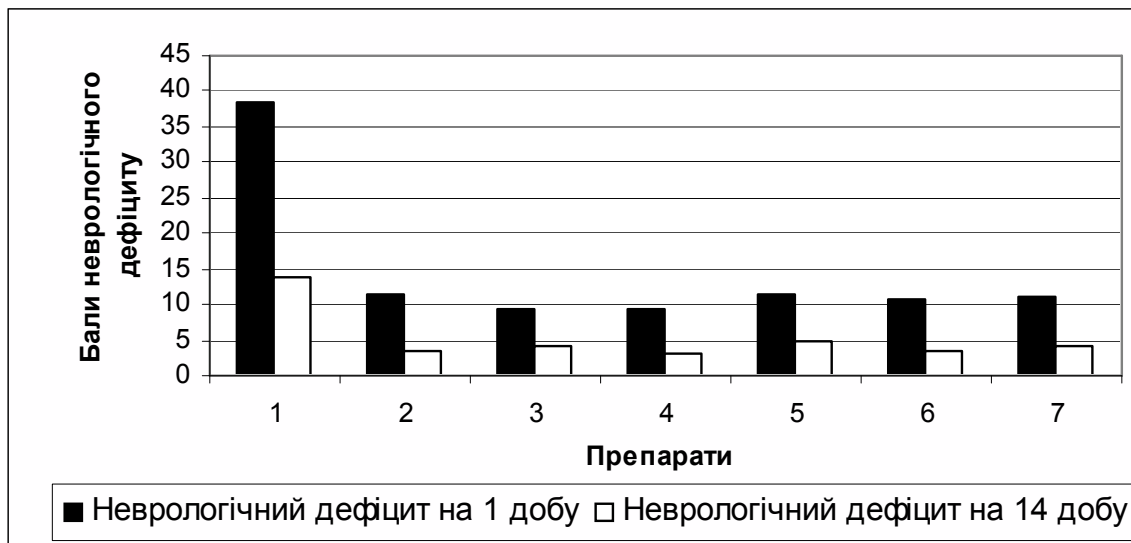


Рис. 5. Динаміка інтегрального показника неврологічного дефіциту (за шкалою Todd et al.) за умов експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з показником модельної патології, нумерація груп, як на рисунку 1.

женням біотрансформації фосфатидилінозиту, частковим відновленням його вмісту, інгібуванням пероксидного окиснення ліпідів, підвищенням активності системи антиоксидативного захисту нейронів [2,13]. Вища ефективність ліпофлавону в низькій дозі, порівняно з корвітином, може бути пов'язана з більшою мембранотропністю за рахунок ліпідного компонента цього препарату [11]. Подальші дослідження сприятимуть верифікації цих причин та механізмів дії препаратів кверцетину в умовах ЧМТ.

Література

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 401 с.
2. Віничук С. М. Клінічне та біохімічне обґрунтування доцільності комплексного використання цераксону і корвітину в лікуванні гострого ішемічного інсульту / С. М. Віничук, М. М. Проколів, Г. С. Трепет // Міжнародний неврологічний журнал. – № 1(39). – 2011. – С. 81–91.
3. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетения активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга / Г. А. Волохова [и соавт.] // Ліки України. – 2009. – № 3. – С. 37–42.
4. Гацура В. В. Методы первично фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 143 с.
5. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
6. Препарати кверцетину як церебропротектори при експериментальній черепно-мозковій травмі /

Висновок. Препарати кверцетину ліпофлаванон і корвітин виявляють максимальну церебропротективну активність у дозах відповідно 370 мг/кг (10 мг/кг за кверцетином) та 150 мг/кг (15 мг/кг за кверцетином) на моделі закритої тяжкої черепно-мозкової травми за критеріями більш швидкого відновлення функцій ЦНС, зменшення поведінкових порушень і неврологічного дефіциту, покращення фізичної витривалості та зниження летальності.

7. Курсов С. В. Интенсивная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / С. В. Курсов, Н. В. Лизогуб, С. Н. Скороплет // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 2(15). – С. 44–49.
8. Новиков В. Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме / В. Е. Новиков // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Вып 2. – Т. 7. – С. 1500–1509.
9. Садовник О. В. Фармакотерапевтична ефективність корвітину при травматичному пошкодженні головного мозку: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец: 14.03.05 – фармакологія / О. В. Садовник. – Харків, 2011. – 20 с.
10. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротективну дію / В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур // Досягнення біології та медицини. – 2007. – № 2(10). – С. 55–57.
11. Чайковский Ю. Б. Ранняя восстановительная фармакотерапия травмы периферического нерва в экс-

перименте / Ю. Б. Чайковский, Е. В. Храпай // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 6–11.

12. Черний В. И. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины / В. И. Черний // Здоров'я Ук-

раїни. – 2009. – тематичний номер (вересень). – С. 49–50.
13. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance / J. Mark Davis, E. Angela Murphy // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 0296. – P. 1071–1077.

ПРЕПАРАТЫ КВЕРЦЕТИНА КАК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. А. Жилаев, С. Ю. Штриголь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено дозозависимое влияние препаратов кверцетина – липофлавона (липосомальная форма) и корвитина (водорастворимая форма) на течение тяжелой черепно-мозговой травмы в остром и отстроченном периодах. Установлено, что липофлавон в дозе 370 мг/кг (10 мг/кг по кверцетину) и корвитин 150 мг/кг (15 мг/кг по кверцетину) проявляют максимальную активность за счет снижения летальности, улучшения физической выносливости, уменьшения поведенческих нарушений и неврологического дефицита.

Ключевые слова: кверцетин, корвитин, липофлавон, церебропротекция, дозозависимость, черепно-мозговая травма.

QUERCETIN MEDICINES AS CEREBROPROTECTORS IN EXPERIMENTAL SEVERE CEREBRAL TRAUMA

S. O. Zhylyayev, S. Yu. Shtryhol

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the dose-response effect of quercetin medicinal forms – lipoflavon (liposomal form) and corvitin (water-soluble form) in severe brain injury in the acute and delayed period were studied. It was established that a dose of lipoflavon 370 mg / kg (quercetin 10 mg / kg) and corvitin 150 mg / kg (quercetin 15 mg / kg) show maximum activity by reducing mortality, improving physical endurance and decreasing behavioural disorders and neurological deficit.

Key words: quercetin, corvitin, lipoflavon, protection of brain, dose dependence, craniocerebral injury.

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 616-001.4:547.728.2.001.5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА РЕПАРАТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДРОФІЛЬНОЇ МАЗЕВОЇ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ МІНЕРАЛІВ МОРСЬКОЇ ВОДИ «МАРЕПОЛІМІЕЛ»

© О. С. Разкевич

Одеський національний медичний університет

Резюме: у досліджах на щурах встановлено, що гідрофільна мазева композиція на основі мінералів морської води «Мареполіміел» на моделях неінфікованої та інфікованої лінійної різаної рани шкіри та неінфікованої й інфікованої площинної рани шкіри у щурів має виражену репаративну активність, суттєво переважаючи в усі терміни експерименту препарат порівняння мазь «Вулнузан».

Ключові слова: Мареполіміел, Вулнузан, гідрофільна мазь, репаративна активність.

Вступ. Однією з актуальних проблем сучасної фармакології є підвищення ефективності лікування захворювань шкіри шляхом створення мазей природного походження з вираженими протизапальними, репаративними властивостями і водночас із відсутністю токсичного впливу на організм. Науковцями ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В. П. Філатова АМН України» з стандартизованого концентрату морської води отримано полімікроелементний препарат «Мареполіміел», який є природним комплексом метаболітів у вигляді металоорганічних сполук і солей мікроелементів, а також органічних речовин, які відіграють важливу роль в обмінних процесах організму [8]. Ін'єкційний препарат «Мареполіміел» пройшов клінічну апробацію і затверджений Фармакологічним комітетом МОЗ України для медичного застосування при лікуванні глаукоми, дистрофічних захворюваннях сітківки, туберкульозі легень, пневмоніях, церебральному атеросклерозі, хронічних запальних процесах придатків матки, професійній і віковій патології. Мареполіміел підвищує неспецифічну резистентність організму, активно впливаючи на метаболічні і регенераторні процеси, імунологічну реактивність, має виражену фармакотерапевтичну активність при впливі на організм кисневого голодування і токсичних речовин, гепатопротекторну, противиразкову, протизапальну, антиоксидантну активність [1, 2, 5, 9, 10]. Наявність широкого спектра загальнометаболічної дії цього полімікроелементного препарату могло б позитивним чином вплинути на перебіг ранозагоювального процесу в умовах його застосування при місцевому лікуванні запальних і ранових пошкоджень шкіри різного ґенезу.

У 2011 році в рамках міжкафедральної НДР кафедр фармацевтичної хімії, фармакогнозії і

технології ліків Одеського національного медичного університету «Створення та дослідження препаратів протизапальної і репаративної дії на основі регіональної природної сировини» на кафедрі технології ліків створені гідрофільні мазеві композиції препарату «Мареполіміел» та встановлено, що найоптимальнішою за біофармацевтичними параметрами є гідрофільна мазева композиція на основі ПЕГ-400 і ПЕГ 1500, яка проявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з іншими гідрофільними мазевими основами [7].

Метою подальших досліджень було визначення порівняльної репаративної активності найоптимальнішої за біофармацевтичними параметрами мазевої композиції препарату «Мареполіміел» і зарубіжного аналога – мазі «Вулнузан» при експериментальних ранових ушкодженнях шкіри різного ґенезу.

Методи дослідження. Дослідження проводили на 180 статевозрілих білих нелінійних щурах обох статей масою 180-220 г, розділених на групи по 10 тварин в кожній і вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP. Ранозагоювальну дію мазей вивчали на експериментальних моделях: асептичної та інфікованої лінійної різаної рани та асептичної та інфікованої площинної різаної рани.

Репаративну активність дослідних мазей на моделях асептичної і інфікованої лінійної різаної рани шкіри визначали за міцністю рубця, що утворюється при загоєнні ран у щурів, використовуючи метод ранотензіометрії [3]. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг внутрішньоочередно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба

робили розтин довжиною 50 мм на відстані 10 мм один від одного, накладали вузлуваті шовкові шви та обробляли 5% спиртовим розчином йоду. Моделювання інфікованої лінійної різаної рани здійснювали за методом А. Moller, B. Rydberg [13]. При цьому в утворену рану вносили 0,2 мл зависі госпітального штаму *Staphylococcus aureus* 209P ATCC 6538P, який містить 2×10^9 мікробних тіл. Лікування ран починали відразу ж після виходу тварин з наркозу шляхом щоденного одноразового нанесення мазей на ранову поверхню відкритим методом. Щури I групи лікування не отримували і слугували контролем; у II групі при лікуванні використовували мазеву композицію «Мареполіміел»; у III групі лікування проводили маззю «Вулнузан». На 7-му і 14-му доби досліду щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Вирізали ділянки шкіри з повним захопленням рани, оперовану ділянку брали по всій довжині та глибині операційного рубця, розрізали на стрічки шириною 5 мм.

Репаративну активність розраховували за формулою:

$$A = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k)}{\Delta M_k} \times 100\%,$$

де А – репаративна активність, %; ΔM_d – навантаження, при якому розривається шов в дослідній групі; ΔM_k – навантаження, при якому розривається шов в контрольній групі.

Про ранозаговальну дію мазевих препаратів на моделях площинних ран судили за динамікою зміни площі ранової поверхні, яку визначали планіметричним методом [12]. Стандартні асептичні площинні дермотомні рани розміром 20x20 мм (400 мм²) моделювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба. Ранозаговальну дію мазей на моделі інфікованої пло-

щинної рани шкіри досліджували за методом В. Б. Скопинцева [11]. При цьому в рану вносили 1×10^9 мікробних тіл бактеріальної суспензії, яка містить культуру *Staphylococcus aureus* 209P ATCC 6538P. При бактеріальному контролі, який здійснювали у різні терміни лікування, визначали кількість мікробних тіл в 1 г тканини [4]. Критерієм очищення рани від бактеріального обсіменіння була кількість мікробних тіл, менша за 10^3 на 1 г тканини. Лікування розпочинали через 3 доби після інфікування ранової поверхні. Динаміку ранового процесу оцінювали за наступними клінічними показниками: термін появи грануляції, крайова епітелізація, очищення ран від гнійно-некротичних тканин, повна епітелізація, кількісний вміст тканинної мікрофлори в біоптаті країв рани.

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою критерію Ст'юдента.

Результати й обговорення. За час лікування різаних асептичних ран досліджуваними мазевими препаратами було встановлено, що більш повноцінне їх загоєння відбувалося у тварин, яких лікували мазевою композицією «Мареполіміел». За наведеними показниками ранотензіометрії у тварин, які отримували аплікації «Мареполіміелу», міцність післяопераційного рубця через 7 діб спостережень збільшувалась на 59,8 % (P<0,05), а через 14 діб – відповідно на 70,1% (P<0,05). Репаративна активність мазі «Вулнузан» за даних умов виявилась дещо нижчою. Також встановлено, що мазева композиція «Мареполіміел», як і референс-препарат «Вулнузан», проявляють виражену репаративну активність та позитивно впливають на загоєвання лінійних різаних інфікованих ран шкіри щурів. При цьому мазь «Мареполіміел» за позитивним впливом на міцність післяопераційного рубця перевищувала референс-препарат через 7 та 14 діб експерименту, відповідно, у 1,24 та 1,39 рази (P<0,05) (табл.1).

Таблиця 1. Вплив мазевої композиції «Мареполіміел» та препарату порівняння мазі «Вулнузан» на міцність рубця неінфікованої й інфікованої лінійної різаної рани шкіри щурів, (M ± m) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)	Мазь «Мареполіміел»		Мазь «Вулнузан»	
		показник ранотензіометрії, г	репаративна активність, %	показник ранотензіометрії, г	репаративна активність, %
неінфікована рана					
7	186,2±8,9	297,6±16,7*	59,8	240,4±18,3*	29,1
14	430,3±20,5	732,0±31,1*	70,1	528,1±26,6*	22,7
інфікована рана					
7	112,6±5,5	230,4±20,2*	104,6	188,4±13,3*	67,1
14	288,4±14,1	607,0±31,6*	110,5	400,1±33,4*	22,7

Примітка: * – зміни достовірні відносно контрольної групи тварин (P<0,05).

Виражений позитивний вплив мазі «Мареполіміел» на формування та міцність рубця інфікованої рани може свідчити не лише про репаративні властивості мазі, але й підтверджувати антимікробну активність препарату. Слід підкреслити, що використання синтетичних гідрофільних основ мажевої композиції «Мареполіміелу» може підвищувати антимікробний ефект та забезпечувати виразніші протизапальні та ранозагоювальні властивості, порівняно з маззю «Вулнузан», основою якої є рицинова олія і ланолін [6].

При дослідженні ранозагоювальної дії досліджуваних мазевих препаратів на моделі асептичних площинних ран шкіри встановлено, що у тварин, які отримували лікування, рани були сухі, а краї рани трохи набрякли, тоді як у нелікованих

тварин набряк був більш виразнішим. З третьої доби досліді в усіх групах тварин площа рани починала зменшуватися. Проте у тварин контрольної групи без лікування цей процес відбувався значно повільніше, ніж у щурів дослідних груп. Через 28 днів експерименту у тварин контрольної групи повне загоєння спостерігали лише у 6 тварин, а у інших – площа ранової поверхні зменшувалась на 93,7%. Повне загоєння площинних ран шкіри на тлі аплікацій мазі «Мареполіміел» у 3 тварин було вже на 7-му добу експерименту, а через 14 днів повне загоєння спостерігали у всіх тварин цієї групи. Динаміка загоєння рани на тлі аплікацій мазі «Вулнузан» була дещо повільнішою, і повне загоєння асептичної площинної рани у тварин цієї групи фіксували на 21-шу добу спостережень (табл. 2).

Таблиця 2. Вплив мажевої композиції «Мареполіміел» та препарату порівняння «Вулнузан» на динаміку площі асептичної рани шкіри щурів, ($M \pm m$) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)		Мазь «Мареполіміел»		Мазь «Вулнузан»	
	S, мм ²	динаміка (%)	S, мм ²	динаміка (%)	S, мм ²	динаміка (%)
	400		400		400	
7	302,8±22,8	-24,3	128,4±8,7* (3)	-67,9	180,8±10,6*	-54,8
14	135,4±14,1	-66,1	рани загоїлись повністю		49,7±4,0* (6)	-87,6
21	60,3±3,6 (1)	-84,9			рани загоїлись повністю	
28	25,1±3,9 (6)	-93,7				

Примітка: * – зміни достовірні відносно контрольної групи тварин ($P < 0,05$); в дужках позначено кількість тварин з повним загоєнням рани.

Виражену ранозагоювальну дію мажева композиція «Мареполіміел» виявила і на моделі інфікованих площинних ран шкіри. У тварин контрольної групи, яким відтворювали модель інфікованих площинних ран шкіри, спостерігали картину вираженого запалення по периметру дефекту шкіри з набряком, інфільтрацією і гіперемією. Скорочення площі ранової поверхні в контрольній групі тварин здійснювалось за рахунок ретракції країв рани. При застосуванні аплікацій мазі «Мареполіміел» спостерігали помірну гіперемію країв рани з їх меншим набряком, а гнійно-запальні явища були менш виразними, ніж у тварин при лікуванні маззю «Вулнузан». Вже через 4 доби лікування скорочення ранової поверхні у тварин, які отримували аплікації «Мареполіміелу» становило 45,7 %, при лікуванні «Вулнузаном» – 39,8 %, тоді як у нелікованих тварин цей показник становив – 34,3 %. Проте найвираженіший ефект зменшення ранової поверхні інфікованої рани спостерігали через 7 днів після початку лікування: під впливом мазі «Мареполіміел»

вона зменшувалась на 79,1 %, при лікуванні маззю «Вулнузан» – на 52,1 %, а в контрольній групі тварин – на 37,9 %. У наступні терміни експерименту під впливом мазі «Мареполіміел» площа рани зменшувалась: через 9 днів – на 89,8 %, через 11 днів – на 94,3 %. Повну епітелізацію гнійної рани під впливом мазі «Мареполіміел» спостерігали на 9-ту добу у 2 тварин, на 11-ту добу у 6 тварин і у інших тварин цієї групи через 13 днів після початку лікування з утворенням м'якого рубця. Під впливом мазі «Вулнузан» повну епітелізацію рани фіксувалась через 13 днів у 2 тварин, через 15 днів – у 6 тварин. Повне ж загоєння рани у всіх тварин цієї групи фіксували через 17 днів з початку лікування, що було на 4 доби раніше, ніж у нелікованих тварин контрольної групи (рис. 1).

Отже, лікування тварин з інфікованою площинною раною шкіри маззю «Мареполіміел» прискорює епітелізацію і скорочує термін повного загоєння рани з 21 до 13 днів, тоді як «Вулнузан» скорочує це термін до 17 днів. Окрім репа-

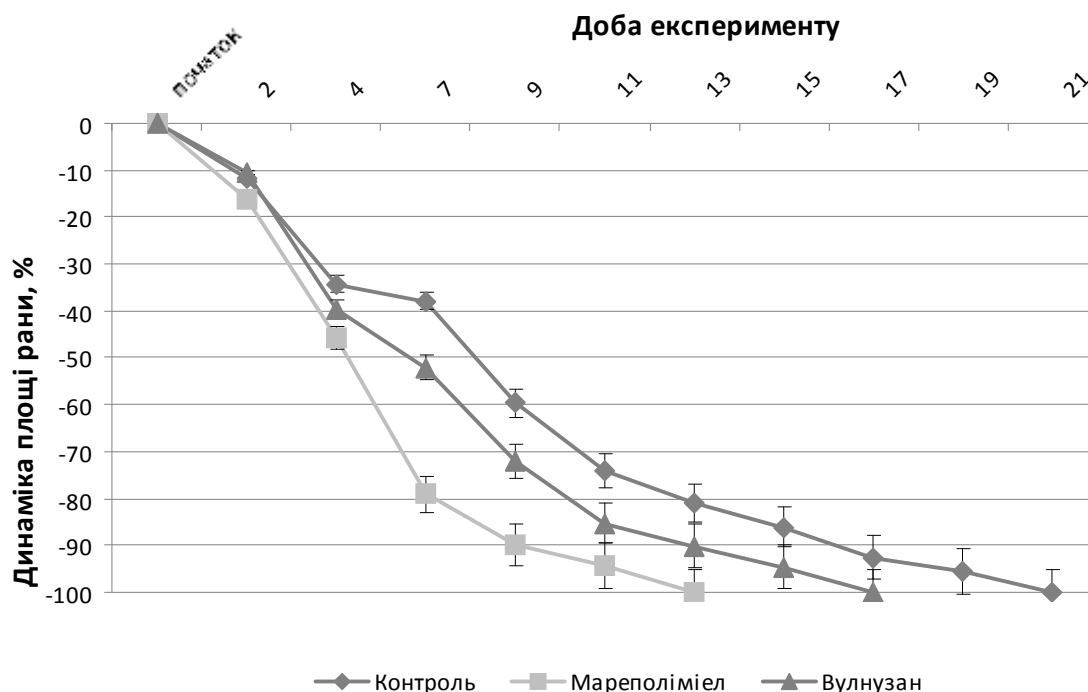


Рис. 1. Вплив мазевої композиції «Мареполімієл» і препарату порівняння «Вулнузан» на динаміку площі (%) інфікованої площинної рани шкіри щурів, ($M \pm m$) ($n=10$).

ративних властивостей мазевих препаратів, це може свідчити і про їхній позитивний вплив на очищення інфікованої рани від бактеріального обсіменіння. Для з'ясування цього впливу здійснювали підрахунок кількості мікробних тіл у зависі та на відбитку рани [4]. Встановлено, що на тлі застосування мазей «Мареполімієл»

та «Вулнузан» вже через 2 доби лікування спостерігали різке зниження бактеріального обсіменіння рани – з 10^7 до 10^5 . Через 4 доби лікування «Мареполімієлом» у відбитку фіксувався ріст лише 19 колоній 10^5 , через 7 діб – 74 колонії 10^3 , і до 11 доби експерименту бактеріальний ріст на відбитку не виявлявся (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив мазі «Мареполімієл» і препарату порівняння мазі «Вулнузан» на термін очищення інфікованої рани від бактеріального обсіменіння *Staphylococcus aureus* 209P ATCC 6538P

Термін спостереження (доба)	Кількість мікробних тіл на 1 г тканини					
	контроль (без лікування)		мазь «Мареполімієл»		мазь «Вулнузан»	
	відбиток	мазок з рани	відбиток	мазок з рани	відбиток	мазок з рани
початок лікування	10^7	суцільний ріст	10^7	суцільний ріст	10^7	суцільний ріст
2	10^7	суцільний ріст	10^5	суцільний ріст	10^5	суцільний ріст
4	10^6	5×10^8	10^5 – 19 колоній 10^3 – 264 колонії	186	10^5	200
7	10^6	2×10^7	10^3 – 74 колонії	60	10^5	166
9	10^5	10^7	10^3 – 24 колонії	росту немає	10^3	80
11	10^3	2×10^6	росту немає		10^2	росту немає
13	10^2	3×10^5			росту немає	
15	росту немає	10^3				

У тварин, пролікованих маззю «Вулнузан», кількість колоній *Staphylococcus aureus* також зменшувалась, але їх зниження до 10^3 спостерігалось лише через 9 діб лікування. Повне ж припинення бактеріального росту на відбитках

фіксували через 13 діб після початку лікування цією маззю. Разом з тим, згідно з умовами експерименту, критерієм очищення рани від бактеріального обсіменіння була кількість мікробних тіл менша ніж 10^5 на 1 г тканини [4]. Згідно з

цим критерієм, висів патогенного стафілококу в максимальному ступені розведення (10^{-5}) у нелікованих тварин фіксували до 9 доби, під впливом мазі «Мареполіміел» – до 4 доби і під впливом референс-препарата «Вулнузан» – до 7 доби лікування. Отже, можемо зробити висновок, що мазь «Мареполіміел» прискорює загоєння і очищення від бактеріального обсіменіння інфікованої рани шкіри щурів, переважаючи за активністю препарат порівняння «Вулнузан».

Висновки. 1. Мазева композиція «Мареполіміел» на моделях неінфікованої і інфікованої лінійної різаної рани шкіри у тварин має виражену репаративну активність, суттєво переважаючи в усі терміни експерименту препарат порівняння мазь «Вулнузан».

2. Мазева композиція «Мареполіміел» проявляє високу ранозагоювальну дію на моделях неінфікованої і інфікованої площинної рани

шкіри у щурів. За швидкістю повного закриття неінфікованого ранового дефекту вона переважає мазь «Вулнузан» в 1,5 раза і скорочує цей термін удвічі порівняно з контрольною групою. При лікуванні тварин з інфікованою площинною раною шкіри мазь «Мареполіміел» прискорює епітелізацію і скорочує термін повного загоєння рани з 21 до 13 доби, тоді як мазь «Вулнузан» скорочує цей термін до 17 діб.

3. Мазева композиція «Мареполіміел» прискорює очищення інфікованої рани шкіри щурів від бактеріального обсіменіння, переважаючи за активністю препарат порівняння «Вулнузан». Висівання патогенного стафілокока в максимальному ступені розведення (10^{-5}) у нелікованих тварин фіксували до 9 доби, під впливом мазі «Мареполіміел» – до 4 доби і під впливом референс-препарату «Вулнузан» – до 7 доби лікування.

Література

1. Горгіладзе Т. У. Комбінована очна мазь на основі стандартного біосубстрату – концентрату морської води / Т. У. Горгіладзе, О. П. Сотнікова, О. В. Івановська // Офтальмологічний журнал. – 2002. – № 6. – С. 78.
2. Коновалова Н. В. Эффективность мареполимизела в комплексном лечении увеитов туберкулезной этиологии / Н. В. Коновалова // Офтальмол. журнал. – 2010. – № 1. – С. 34–37.
3. Коньков Д. Г. Дослідження репаративної активності вінборонової мазі за показниками тензіометрії в експерименті / Д. Г. Коньков // Медицина сегодня и завтра. – 2004. – № 4. – С. 93–96.
4. Кузин М. И. Количественный контроль микрофлоры гнойных ран / М. И. Кузин, И. И. Колкер, Б. М. Костюченков // Хирургия. – 1980. – № 11. – С. 3–7.
5. Малюк В. В. Комплексна терапія хронічних запальних захворювань придатків матки із застосуванням мареполіміелу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.21 – акушерство та гінекологія / В. В. Малюк. – Одеса, 1998. – 24 с.
6. Машковский М. Д. Лекарственные средства – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2010. – 1216 с.
7. Рожковський Я. В. Фармакотерапевтична ефективність гідрофільної мазі комплексу мінералів лиманної ропи / Я. В. Рожковський, О.С. Разкевич // IV Національний з'їзд фармакологів України, 10-12

жов.2011 р.: тези доп. – Київ, 2011. – С. 271–272.

8. Сотнікова Е. П. Этапы развития тканевой терапии и перспективы применения биогенных препаратов в практической медицине / Е. П. Сотнікова, В. И. Салдан, Г. С. Фесюнова // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 324.

9. Сотнікова Е. П. Клинико-экспериментальная оценка эффективности комплексной глазной мази на основе мареполимизела в лечении дистрофических заболеваний // Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб: міжн. конф., присвяч. 100-річчю з дня народ. акад. Н. О. Пучковської, 29-30 трав. 2008 р. – Одеса. – С. 347–348.

10. Сотнікова О. П. Вплив деяких метаболітних засобів на виразність і тривалість цитохімічних змін окремих структур зорового аналізатора / О. П. Сотнікова, Т. Ю. Іванійчук // Одеський медичний журнал. – 2011. – № 3. – С. 29–33.

11. Скопинцев В. Б. Лечение гнойных ран адсорбирующими гидрофильными мазями, содержащими ионы серебра: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 – фармакология / В. Б. Скопинцев. – М., 1992. – 21 с.

12. Фенчин К. М. Заживление ран / К. М. Фенчин. – Киев, 1979. – С. 66–69.

13. Moller A. Influence of a cationic detergent on the development of infection in experimental wounds contaminated with staphylococci / A. Moller, B. Rydberg // Acta Chir. Scand. – 1969. – Vol.135. – P. 459–465.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕПАРАТИВНЫХ СВОЙСТВ ГИДРОФИЛЬНОЙ МАЗЕВОЙ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛОВ МОРСКОЙ ВОДЫ «МАРЕПОЛИМИЭЛ»

О. С. Разкевич

Одесский национальный медицинский университет

Резюме: в опытах на крысах показано, что гидрофильная мазевая композиция на основе минералов морской воды «Мареполимиэл» на моделях неинфицированной и инфицированной линейной резаной раны кожи и неинфицированной и инфицированной дерматомной раны кожи у крыс проявляет выраженную репаративную активность, которая по степени выраженности существенно превышает во все периоды наблюдения препарат сравнения мазь «Вулнузан».

Ключевые слова: Мареполимиэл, Вулнузан, гидрофильная мазь, репаративная активность.

EXPERIMENTAL EVALUATION OF PROPERTIES REPARATIVE HYDROPHILIC OINTMENT COMPOSITION BASED ON THE MINERALS OF SEA WATER “MAREPOLIMIEL”

O. S. Razkevych

Odessa National Medical University

Summary: in experiments on rats there was showed that the hydrophilic ointment based on the composition of sea water minerals “Marepolimiel” model-uninfected and infected a linear cut wounds of the skin and non-infected and infected rats skin wounds showing marked reparative activity, which is significantly greater than Vulnuzan ointment activity.

Key words: Marepolimiel, Vulnuzan, hydrophilic ointment, reparative activity.

Рекомендована д. біол. наук, проф. І. М. Кліщем

УДК 616.36-002-02:616.89-002.441.13]-085.244

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ «ФЛАМІКАР» І «ЕССЕНЦІАЛЕ ФОРТЕ Н»

© В. П. Попович, Б. П. Громовик

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: встановлено, що застосування препарату «Фламікар» для лікування хронічного алкогольного гепатиту є, з фармакоекономічного погляду, кращим порівняно з «Ессенціале Форте Н». Враховуючи зіставну ефективність досліджуваних лікарських засобів (ЛЗ) і значні економічні переваги, зазначено, що фламікар може бути ЛЗ вибору при лікуванні хронічного алкогольного гепатиту (ХАГ).

Ключові слова: фламікар, ессенціале форте Н, хронічний алкогольний гепатит, фармакоекономічний аналіз, вартість-ефективність.

Вступ. Алкогольна хвороба печінки (АХП) продовжує залишатися однією з найважливіших причин захворюваності та смертності населення в усьому світі. Серед усіх форм хронічних дифузних захворювань печінки на частку АХП припадає приблизно 24 %. АХП включає кілька клінічних форм, які є послідовними стадіями патологічного процесу. Виділяють: алкогольну адаптивну гепатопатію, жировий гепатоз (стеатоз), гострий і хронічний алкогольний гепатит (стеатогепатит), алкогольний фіброз печінки, алкогольний цироз печінки [1].

У нашій країні протягом багатьох років застосовується фосфоліпідний ЛЗ «Ессенціале», який довів свою високу ефективність і безпеку [6]. Однак курсове лікування ессенціале форте Н є тривалим і характеризується високою вартістю. Так, на підставі даних відкритого багатодозового рандомізованого клінічного дослідження встановлено, що застосування препарату «Есслівер форте» для лікування АХП є, з фармакоекономічного погляду, кращим порівняно з «Ессенціале форте Н» [5]. Результати іншого аналізу продемонстрували, що застосування еспа-ліпона у хворих на цироз печінки не тільки достовірно покращує клінічні показники і результати лікування, але й дозволяє підвищити економічну ефективність терапії порівняно з тим же ессенціале форте Н [3].

Один з авторів цієї статті є розробником гепатозахисного ЛЗ «Фламікар» [4]. Виходячи з цього, актуальним і доцільним, на нашу думку, було проведення фармакоекономічного дослідження його терапевтичної ефективності. Власне метою роботи було порівняння фармако-економічної ефективності фламікару та ессенціале форте Н при лікуванні ХАГ.

Методи дослідження. Як метод фармако-економічного дослідження вирішено застосувати метод «вартість – ефективність», який надає порівняльну оцінку співвідношення витрат і ефекту (результату) при двох і більше втручаннях, ефективність яких різна, а результат вимірюється в одних і тих же одиницях. При проведенні аналізу для кожної медичної технології розраховується показник співвідношення «вартість – ефективність» за формулою:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}$$

де CER – співвідношення «вартість – ефективність», що показує витрати, що припадають на одиницю ефективності;

DC – прями витрати;

IC – непрямі витрати;

Ef – ефективність застосування медичної технології.

Результати й обговорення. На першому етапі фармакоекономічного дослідження було проведено вивчення опублікованих клінічних досліджень, присвячених застосуванню фламікару та ессенціале форте Н при лікуванні пацієнтів, які страждають ХАГ.

Було виявлено клінічне дослідження з вивчення ефективності та безпеки препарату «Фламікар» (капсули) в порівнянні з ЛЗ «Ессенціале форте Н» (капсули) і «Силібор» у пацієнтів з АХБ у формі ХАГ, проведене К. Л. Кваченюк [2].

Лікування проводили на тлі базисної терапії, включала оптимальний режим життя пацієнтів та дієтичне харчування. Індивідуально застосову-

вали ЛЗ, які нормалізують процеси травлення і всмоктування, – мезим форте по 1 капсулі тричі на день з їжею, детоксикаційні засоби вводили внутрішньовенно краплинно – 200 мл 5 % розчину глюкози (№ 5). Пацієнти основної групи (35 хворих) отримували фламікар у дозі 500 мг тричі на добу за 30 хв до їди. Хворі контрольних груп (аналогічного віку, статі та тривалості хвороби) отримували традиційну терапію: перша (16 хворих) – есенціале форте Н у дозі 600 мг тричі на день та друга (16 хворих) – силібор 0,04 г тричі на день. Середній курс лікування в усіх групах становив 24 дні.

Результати дослідження ефективності порівнювальних ЛЗ показали позитивний вплив фламікару на перебіг ХАГ. Так, у обстежених хворих спостерігали суттєве покращення загального стану вже на 6–7 день від початку лікування, а також динаміки показників: зменшення розмірів печінки та зниженні болю при пальпації її нижнього краю, усунення субіктеричності склер і нормалізація температури тіла.

Найпоширенішим в клінічній практиці є вимірювання в крові концентрації ферментів печінки – аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланін-амінонотрансферази (АлАТ) і гамма-глутамілтрансферази (ГГТП), позаяк цей тест є досить інформативним, чутливим, доступним і відносно недорогим.

Як видно з даних таблиці 1, у пацієнтів, які приймали фламікар, найсуттєвішим виявився його достовірний вплив на активність маркерних ферментів печінки. Так, активність АлАТ знизилась більш ніж удвічі, АсАТ – майже утричі, а ГГТП – більш ніж утричі.

Враховуючи відносно незначні зміни досліджуваних показників при лікуванні хворих з ХАГ силібором, ми свою увагу при фармакоеконічній оцінці зосередили на фламікарі та есенціале форте Н.

У даному дослідженні оцінювали тільки прямі медичні витрати на проведену терапію (DC), до яких віднесено витрати на лікування пацієнтів препаратами фламікар і есенціале форте Н.

Таблиця 1. Активність маркерних ферментів печінки у хворих з ХАГ, які приймали фламікар, есенціале і силібор

Значення показника	Активність маркерних ферментів печінки		
	АсАТ, ммоль/год ·л	АлАТ, ммоль/год ·л	ГГТП, мкмоль/год·мл
фламікар, n=35			
до лікування	1,12	0,93	7,75
після лікування	0,39	0,42	2,33
зниження	0,73	0,51	5,42
есенціале, n=16			
до лікування	1,18	0,98	7,52
після лікування	0,77	0,50	3,11
зниження	0,41	0,48	4,41
силібор, n=16			
до лікування	1,16	0,95	7,48
після лікування	0,97	0,69	6,18
зниження	0,19	0,26	1,30

При цьому виходили з мінімальної оптової ціни есенціале форте Н капс. 300 мг, яка за даними програмного комплексу «Аптека» станом на 12.02.2012 р. складала 60,87 грн [7]. Для фламі-

кару, як видно з даних таблиці 2, проведено розрахунок ціни на підставі повної собівартості, збільшеної на величину рентабельності виробництва (не більш як на 30 відсотків).

Таблиця 2. Розрахунок ціни Фламікару в капсулах 500 мг № 30

№ за/п	Статті витрат	Вартість за тис. уп. грн	Питома вага, %
1	Сировина та матеріали	14609,09	35,6
2	Енерговитрати на технологічні цілі	625,67	1,5
3	Зарплата та інші виплати	1300,09	3,2
4	Витрати на утримання та експлуатацію обладнання	577,86	1,4
5	Загальновиробничі витрати	294,15	0,7
6	Збитки від браку	150,0	0,4
7	Інші виробничі витрати	500,0	1,2
8	Виробнича собівартість (сума рядків 1–7)	17856,86	43,5

Продовження табл. 2

№ за/п	Статті витрат	Вартість за тис. уп. грн	Питома вага, %
9	Адміністративні, збутові, інші операційні та фінансові витрати	13702,60	31,7
10	Повна собівартість (сума рядків 8 і 9)	31559,46	76,9
11	Прибуток	9467,83	23,1
12	Ціна (сума рядків 10 і 11)	41027,29	100
13	Рентабельність (11:10x100)	30%	x
14	Вартість вторинної упаковки, грн	41,03	x

Відповідно до методики проведення дослідження спочатку проводили розрахунок ціни одиниці дії (ОД) ЛЗ, одержуваного пацієнтом. Далі відповідно до призначуваної добової дози визначали її вартість, а на її підставі вартість курсу лікування.

Для оцінки ефективності фармакотерапії в

даній роботі обрано такі критерії, як активність амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) і показники рівня ГГТП. Як видно з даних таблиці 3, застосування фламікару у хворих на ХАГ не лише достовірно покращує клінічні показники, але й дозволяє підвищити економічну ефективність терапії.

Таблиця 3. Порівняння співвідношення вартість/ефективність для досліджуваних ЛЗ

Назва ЛЗ	Показник					
	ціна ОД	добова доза ОД	вартість добової дози, грн	вартість курсу лікування, грн	зниження активності ферментів	співвідношення вартість/ефективність
АсАТ, ммоль/год · л						
Фламікар капс. 500 мг	1,368	3	4,104	98,50	0,73	134,93
Ессенціале форте Н капс. 300 мг	2,029	6	12,174	292,18	0,41	712,63
АлАТ, ммоль/год · л						
Фламікар капс. 500 мг	1,368	3	4,104	98,50	0,51	193,14
Ессенціале форте Н капс. 300 мг	2,029	6	12,174	292,18	0,48	608,71
ГГТП, мкмоль/год · мл						
Фламікар капс. 500 мг	1,368	3	4,104	98,50	5,42	18,17
Ессенціале форте Н капс. 300 мг	2,029	6	12,174	292,18	4,41	66,25

Заключним етапом нашої роботи була оцінка ступеня достовірності отриманих результатів, тобто якою мірою результати дослідження будуть змінюватися при зміні вихідних параметрів.

Як вихідний змінний параметр було прийнято ціну ОД фламікару, що пояснює відносно високі

ресурсно-енергетичні джерела витрат для отримання субстанції.

Розрахунки коефіцієнтів «вартість-ефективність» проводили відповідно до основної методики дослідження. Результати розрахунків, які подані в таблиці 4, показують, що навіть при сто-

Таблиця 4. Оцінка ступеня достовірності отриманих результатів

Показники	Назва ЛЗ					
	фламікар капс. 500 мг					ессенціале форте Н капс. 300 мг
	зростання ціни, %					
	немає	100	200	300		
АсАТ, ммоль/год · л						
Ціна ОД	1,368	2,736	4,104	5,472	2,029	
Вартість курсу лікування, грн	98,50	196,99	295,49	393,98	292,18	

Показники	Назва ЛЗ				
	фламідар капс. 500 мг				ессенціале форте Н капс. 300 мг
	зростання ціни, %				
	немає	100	200	300	
Зниження активності фермента	0,73				0,41
Співвідношення вартість/ефективність	134,93	269,85	404,78	539,70	712,63
АЛАТ, ммоль/год·л					
Ціна ОД	1,368	2,736	4,104	5,472	2,029
Вартість курсу лікування, грн	98,50	196,99	295,49	393,98	292,18
Зниження активності фермента	0,51				0,48
Співвідношення вартість/ефективність	193,14	386,26	579,39	772,51	608,71
ГГТП, мкмоль/год·мл					
Ціна ОД	1,368	2,736	4,104	5,472	2,029
Вартість курсу лікування, грн	98,50	196,99	295,49	393,98	292,18
Зниження активності фермента	5,42				4,41
Співвідношення вартість/ефективність	18,17	36,35	54,52	72,69	66,25

і двісті відсотковому збільшенні ціни ОД препарату фламідар отримані в дослідженні результати не зазнають принципових змін.

Таким чином, видно, що розрахунки, представлені в даному дослідженні, мають високий ступінь достовірності, і навіть досить значна зміна вихідних параметрів не приводить до істотної зміни отриманих результатів.

Висновки. Аналіз, проведений на підставі

даних клінічного дослідження, показав, що застосування препарату «Фламідар» для лікування хронічного алкогольного гепатиту є, з фармако економічного погляду, кращим порівняно з ЛЗ «Ессенціале Форте Н». Враховуючи зіставну ефективність досліджуваних ЛЗ і значні економічні переваги, можна стверджувати те, що фламідар може бути ЛЗ вибору при лікуванні хронічного алкогольного гепатиту.

Література

1. Звягинцева Т. Д. Принципы диагностики и лечения алкогольной болезни печени / Т. Д. Звягинцева, А. И. Чернобай // Здоров'я України. – 2006. – № 9/1. – С. 71–72.
2. Кваченюк К. Л. Клініко-експериментальне обґрунтування ефективності застосування вітчизняного препарату «Фламідар» в лікуванні хворих на хронічні захворювання печінки: дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / К. Л. Кваченюк. – К., 2000. – 164 с.
3. Онищенко К. Н. Фармакоэкономический анализ лечения цирроза печени препаратами «Эспа-Липон» и «Эссенциале Н» / К. Н. Онищенко // Рациональная фармакотерапия. – 2009. – № 4. – С. 58–59.
4. Патент №21047, України 6А 61К 31/00 «Гепатоза-

хисний, вітамінний діуретичний лікарський засіб» / С. С. Павличко, В. П. Попович, С. С. Хмелевська та ін. (Україна); №97031407; Заяв. 26.03.97., Опубл. 27.02.98; Бюл. № 1.

5. Поливанов В. А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами «Эсливер Форте» и «Эссенциале Форте Н» / В. А. Поливанов // Фармакоэкономика. – 2009. – № 1. – С. 7–11.

6. Попович В. П. Гепатопротекторный потенциал рослин: монографія / В. П. Попович, Б. П. Громовик, В. А. Сятиня. – К. : ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2012. – 188 с.

7. Программный комплекс «Аптека» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pharmbase.com.ua/>.

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ «ФЛАМИКАР» И «ЭССЕНЦИАЛЕ ФОРТЕ N»**В. П. Попович, Б. П. Громовик***Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца**Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

Резюме: результаты проведенного анализа продемонстрировали, что применение препарата «Фламикар» для лечения хронического алкогольного гепатита является, с фармакоэкономической точки зрения, более предпочтительным в сравнении с «Эссенциале Форте N». Учитывая сопоставимую эффективность исследуемых лекарственных средств и значительные экономические преимущества, утверждается, что фламикар может быть препаратом выбора при лечении хронического алкогольного гепатита.

Ключевые слова: фламикар, эссенциале Форте N, хронический алкогольный гепатит, фармакоэкономический анализ, стоимость-эффективность.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THERAPY OF CHRONIC ALCOHOLIC HEPATITIS WITH MEDICINES «FLAMIKAR» AND «ESSENTIALE FORTE N»**V. P. Popovych, B. P. Hromovik***National Medical University by O. O. Bohomolets**Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi*

Summary: the analysis has shown, that application of preparation «Flamikar» for therapy of chronic alcoholic hepatitis is with the pharmacoeconomics points the most preferable in comparison with «Essentiale forte N». Considering comparable efficiency of investigated medical products and significant economic advantages it is possible to speak that Flamikar is a preparation of a choice at therapy of chronic alcoholic hepatitis.

Key words: flamikar, Essentiale forte N, chronic alcoholic hepatitis, pharmacoeconomic analysis, cost – effectiveness.

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ

© О. М. Заліська, Х.-О. Я. Горбачевська, В. С. Гуз¹

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Ужгородський національний університет¹

Резюме: у статті систематизовано дані про фармакоекономічні аспекти використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у світі та в Україні. Проведено аналіз даних доказової медицини про доведену ефективність фолікулостимулювальних гормонів (ФСГ). Обґрунтовано та апробовано методику фармакоекономічного аналізу ФСГ для використання у ДРТ.

Ключові слова: фармакоекономічний аналіз, допоміжні репродуктивні технології, доказова медицина, фолікулостимулювальні гормони.

Вступ. Важливою демографічною і соціально-економічною проблемою для багатьох країн, особливо європейських, є лікування безпліддя. В останні десятиріччя успішно використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) – методики лікування безпліддя, при яких маніпуляції з репродуктивними клітинами, окремі або всі етапи підготовки репродуктивних клітин, процеси запліднення і розвитку ембріонів до переносу їх у матку, здійснюються в умовах *in vitro* [4, 17]. ДРТ (англ. Assisted Reproductive Technology) розпочалися у 70-х роки ХХ століття, коли були розроблені перші препарати для стимуляції овуляції. У 1978 р. у Великій Британії на світ з'явилася перша дитина після запліднення *in vitro* [18]. У США вперше ДРТ були застосовані з 1981 року, а з 1992 року – прийняте законодавство щодо використання ДРТ [16, 18]. За даними Комітету з репродуктивних технологій та Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM) у США за рік проводиться 146 244 ДРТ-циклів, які завершуються 45 870 живих пологів з народженням 60190 немовлят, що становить 1% від усіх новонароджених у цій країні [18].

Європейські країни є лідерами у ДРТ, причому більшість зареєстрованих циклів припадає на Німеччину, Францію і Велику Британію. У 1985 році було створено Європейське товариство репродуктивної медицини і ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), яке координує діяльність з ДРТ [12]. За даними звіту ESHRE (2006) у європейських країнах було проведено 133215 ДРТ-циклів за рік. Результатом лікування були 18899 вагітностей і народження 24283 дітей, що становить в середньому 1,3 % від загальної кількості

новонароджених [7], причому найвищим цей показник був у Данії (4,2%), Словенії (3,5%). У 2007 р., за даними ESHRE, було проведено уже 479 288 циклів, у результаті яких народилися 90000 дітей [12]. Для порівняння у США було проведено 138 198 циклів, в Австралії і Новій Зеландії лише 53543, що свідчить про високі темпи розвитку ДРТ у Європі. Лідерами за кількістю проведених циклів є Франція (66000), Німеччина (55000), Іспанія (50000), Великобританія (44000) та Італія (41000) [12].

В Україні лікування безпліддя за допомогою ДРТ набуває значного розвитку. За даними Медичного центру лікування безпліддя, в Україні показник безпліддя, становить від 10–12 % до 18–20 % [3]. За даними державних статистичних звітів, у структурі безпліддя жіноче займає 80,1 %, а чоловіче 19,9 % (2008), хоча для інших країн Європи становить 60:40 відповідно [1, 5].

В Україні 30 листопада 1984 р. вперше була запліднена яйцеклітина *in vitro*, проте перше народження дитини «з пробірки» відбулося лише в 1991 р. [3]. На даний час вимоги до проведення ДРТ регулює Наказ МОЗ України від 23.12.2008 р. № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» [5].

Нашою метою було узагальнити дані про фармакоекономічні аспекти використання ДРТ, обґрунтувати необхідність фармакоекономічної оцінки ДРТ в Україні та опрацювати методику фармакоекономічного аналізу гонадотропінів, які застосовують у ДРТ.

Методи дослідження. У 80-х роках для контролюваної супероуляції при ДРТ почали використовувати гонадотропіни. Широко вивчають клінічні, фармакологічні ефекти гормональних

препаратів для ДРТ вітчизняними і закордонними спеціалістами [4, 6, 8, 9, 11–15]. Нами системно досліджено економічні аспекти ДРТ у світі та Україні, проте необхідним є обґрунтування та опрацювання методик фармакоекономічного аналізу лікарських препаратів для ДРТ [1].

Результати й обговорення. Системи компенсації витрат на ДРТ у країнах світу відрізняються, проте домінують підходи повного чи часткового відшкодування витрат на лікування безпліддя [7, 12]. Пацієнтки в європейських країнах мають право на кілька безоплатних ДРТ у державних лікарнях. Зокрема, в Австрії витрати на ДРТ фінансують спеціальні фонди на 4 цикли і необхідний відповідний страховий поліс; у Бельгії компенсують усі витрати, але обмежується кількість перенесених ембріонів. У Німеччині, Фінляндії компенсується лише 60–70 % витрат на ДРТ, решта оплачує пацієнт [1, 7, 10, 16]. Слід відзначити, що для компенсації витрат на ДРТ враховується вік пацієнток, у більшості країн регламентовано, що жінка повинна бути молодшою 40–42 років, також діють обмеження на кількість ДРТ-циклів [7, 12, 16].

У нашій державі фінансування ДРТ почалося після прийняття наказу МОЗ України від 24.11.2004 р. № 579 «Про затвердження Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» зі змінами Наказу МОЗ України від 05.06.2006 № 362 «Про внесення змін до Порядку направлення жінок для проведення першого курсу лікування безплідності методами допоміжних репродуктивних технологій за абсолютними показаннями за бюджетні кошти» [3, 6].

Слід зазначити, що Україна є першою серед східноєвропейських країн, де було впроваджено лікування безплідності за бюджетні кошти. За даними ВООЗ, загальна потреба у ДРТ оцінюється з розрахунку 1500 циклів на 1 млн населення на рік та становить для України 70000 циклів. На даний час держава фінансує 600 циклів на рік, що складає менше 1% від загальної потреби у ДРТ [3, 6, 8].

Початковим етапом лікування за допомогою ДРТ є контрольована гіперстимуляція яєчників, яка включає вплив фолікулостимулювальних гормонів (ФСГ) для росту фолікулів та одержання достатньої кількості (5–10) ооцитів, їх запліднення, переносу 1–2 ембріонів в порожнину матки. Відповідно до європейських та вітчизняного протоколів лікування використовують довгі й короткі схеми приймання ФСГ, що регламентується наказом МОЗ України [5]. У довгому протоколі стимуляції призначають агоніст гонадот-

ропін-релізинг гормону (а-ГнРГ). У короткому протоколі використовують антагоніст гонадотропін-релізинг гормону (ант-ГнРГ), що має швидкий ефект дії, яка розвивається протягом 4–6 годин з моменту введення. На відміну від а-ГнРГ ант-ГнРГ контролюють секрецію лютеїнового гормону, що дозволяє зменшити тривалість прийому та більшу гнучкість у призначенні препарату. Крім того, ант-ГнРГ забезпечують значно менший ризик розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників.

Для визначення економічної ефективності препаратів необхідний фармакоекономічний аналіз [1]. Для обґрунтування методики фармакоекономічного аналізу нами проведено систематичний огляд міжнародних джерел електронних баз ПабМед (PubMed) та Кокрана (Cochrane) за 2001-2011 про ефективність ФСГ. Словами пошуку були «short vs. long protocols IVF» та «agonists vs. antagonists», «GnRH antagonist», «ovarian stimulation», а також їх поєднання з «safety» та «efficacy». Аналіз доказових даних про порівняльну ефективність ФСГ вивчали за показниками: кількість досягнутих вагітностей та кількість новонароджених [9, 10, 13-15]. На даний час використовують такі ФСГ – фолітропін-альфа (а-ГнРГ) та фолітропін-бета (ант-ГнРГ). Оскільки найвищу доказовість мають мета-аналізи та систематичні огляди (ступінь доказовості 1a) лише такі публікації нами було виділено для подальшого аналізу. Результати узагальнення 4 систематичних оглядів щодо оцінки ефективності (безпечності) а-ГнРГ та ант-ГнРГ подано у таблиці 1.

Як свідчать дані таблиці 1 та дані доказової медицини [9, 13-15], ант-ГнРГ мають аналогічну ефективність з а-ГнРГ, але при цьому забезпечують меншу кількість побічних ефектів (синдрому гіперстимуляції яєчників). Клінічні переваги ант-ГнРГ забезпечують їх зростаюче застосування в практиці ДРТ Європи та Північної Америки, проте для визначення раціональності застосування ант-ГнРГ необхідні результати фармакоекономічного аналізу на основі вітчизняних даних.

Узагальнення результатів показало, що фолітропін-бета та фолітропін-альфа статистично не відрізняються за показниками ефективності – майже однакова кількість ооцитів та аналогічна кількість вагітностей та народжень. Отже, враховуючи доведену аналогічну ефективність препаратів, нами опрацьовано методику фармакоекономічного аналізу «мінімізація витрат» вказаних ФСГ.

На даний час в Україні використовують фолітропін-альфа (препарат «Гонал») та фолітропін-бета («Пурегон»). Згідно з інструкціями до медичного застосування цих препаратів застосування найменшої ефективної дози препаратів

Таблиця 1. Систематичні огляди про ефективність препаратів фолітропін-альфа та «фолітропін-бета»

Автор/рік	Кількість досліджень в огляді	Загальна кількість пацієнток	Ефективність (кількість вагітностей та народжень)	Безпечність (частота синдрому гіперстимуляції)
Al-Inany (2011)	45 РКД	7511	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант-ГнРГ статистично безпечніший, ніж а-ГнРГ
Mancini (2011)	5 РКД	572	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант-ГнРГ статистично безпечніший, ніж а-ГнРГ
Kolibianaki (2006)	22 РКД	3176	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант-ГнРГ статистично безпечніший, ніж а-ГнРГ
Ludwig (2001)	6 РКД та 1 ретроспективне	2591	Немає статистично значимої різниці у препаратах порівняння	ант-ГнРГ статистично безпечніший, ніж а-ГнРГ

у лікуванні є рекомендованим через можливі побічні ефекти [5]. Тому обчислення витрат проводили на основі мінімальних доз, необхідних для гіперстимуляції. Ми використовували мінімальну оптову ціну на ринку (дистриб'ютор БАДМ на 02.01.2012 р.). За даними інструкцій до медичного застосування лікарських засобів «Пурегон» та «Гонал-Ф», їх можуть вводити пацієнтки самостійно, тому додаткові витрати на медичний персонал ми не враховували [4, 5].

Як видно з таблиці 2, вартість упаковки препарату «Пурегон» в 4,4 раза вища, проте доза препарату, яку практично призначають пацієнт-

кам, нижча на 33 %, ніж при застосуванні препарату «Гонал». Результати фармакоекономічного аналізу свідчать, що при використанні «Пурегону» витрати на гіперстимуляцію у ДРТ є на 26 % нижчі, ніж при застосуванні препарату «Гонал». Таким чином, фолітропін-бета, який має доведену ефективність і безпеку за даними доказової медицини, хоча має вищу вартість упаковки у порівнянні з іншим препаратом, за результатами фармакоекономічного аналізу забезпечує зменшення витрат на ДРТ, що необхідно враховувати при проведенні бюджетних закупівель для раціонального використання коштів на ДРТ.

Таблиця 2. Результати фармакоекономічного аналізу «мінімізація вартості» ФСГ

Показники	Пурегон 300 МЕ	Гонал 75 МЕ	Зміна показників Пурегон/Гонал
Вартість препарату *, грн	1624,48	367,76	+ 4,4 рази
Доза згідно з інструкцією, мг	350	525	- 33,3 %
Витрати на лікування, грн	1 895,22	2 574,32	- 26,4 %

Висновки. Фінансування витрат на ДРТ для лікування безпліддя у більшості європейських країн та США компенсується з страхових фондів. В Україні також проводиться бюджетне фінансування ДРТ, проте обсяги є значно нижчими від потреби, рекомендованої ВООЗ.

Проведений системний аналіз даних доказової медицини про гонадотропіни показав, що препарат «Фолітропін-бета» має аналогічну ефективність, вищу безпеку, ніж «Фолітропін-

альфа», а також кращу зручність введення і нижчу дозу. Результати фармакоекономічного аналізу ФСГ показали, що використання препарату «Пурегон» для стимуляції росту фолікулів у ДРТ забезпечує зниження витрат до 26 % на одну пацієнтку та економічно ефективно лікування.

Раціональне використання як бюджетних, так і коштів пацієнтів на ДРТ, сприятиме поліпшенню демографічної ситуації в Україні та збільшенню щасливих родин з дітьми.

Література

1. Заліська О. М. Допоміжні репродуктивні технології у світі й Україні та їхні фармакоекономічні аспекти / О. М. Заліська, В. С. Гуз // Рациональная фармакотерапия. – 2011. – № 4. – С. 35–37.
2. Заліська О. М. Фармакоекономіка: підручник / О. М. Заліська; за ред. Б. Л. Парновського. – МОЗ України. – Львів: Афіша, 2007. – 376 с.
3. Лікування безпліддя з використанням допоміжних

репродуктивних технологій в Україні. Медичний центр лікування безпліддя, 2009. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.health.unian.net/ukr/detail/209083

4. Мусієнко А. В. Сучасні репродуктивні технології: досягнення та перспективи в розвитку лікування безпліддя / А. В. Мусієнко, Ф. В. Дахно // Педиатрія, акушерство, гинекологія. – 2007. – № 18/1. – С. 81–82.

5. Наказ МОЗ України від 23.12.2008 р. № 771 «Про затвердження Інструкції про порядок застосування допоміжних репродуктивних технологій» [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.nau.org.ua/
6. Подольський В. В. Застосування сучасних допоміжних репродуктивних технологій та їх значення для вирішення питань репродуктивного здоров'я / В. В. Подольський, Н. І. Раковська, В. М. Бадюк // Здоров'я жінки. – 2009. – № 4 (40). – С. 3–6.
7. Помогут ли новые репродуктивные технологии повысить рождаемость в Европе? – [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.mcrn.ru
8. Юзько О. М. Допоміжні репродуктивні технології в Україні / О. М. Юзько, Н. Я. Жилка, Н. Г. Руденко // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 8.
9. Buckler H.M. Ovulation induction with low dose alternate day recombinant follicle stimulating hormone (Puregon)/ H. M. Buckler, W. R. Robertson, A. Anderson [et al.] // Oxford Journals Medicine & Human Reproduction. – 1999. – Vol. 14, Issue 12. – P.2969-2973.
10. Cochrane database. – www.cochrane.org
11. Grant J. Should ART Be Part of a Population Policy Mix? A Preliminary Assessment of the Demographic and Economic Impact of Assisted Reproductive Technologies / J. Grant, S. Hoorens, F. Gallo. – 2006. – Cambridge, UK: RAND Europe. – 45 p.
12. Mouzon J. Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE / J. Mouzon, V. Goossens, S. Bhattacharya [et al.]. // Oxford Journals Medicine & Human Reproduction. – 2009. – Vol.14, Issue12. – P. 2969-2973.
13. Orvieto R. Follitropin-б (Gonal-F) versus follitropin-в (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? / R. Orvieto, R. Nahum, J. Rabinson // Fertility and sterility. – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 1522–1525.
14. Out HJ. Recombinant follicle stimulating hormone (Follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins / H. J. Out, S. G. Driessen, B. M. Mannaerts // Fertility and sterility. – 1997. – Vol. 68, № 1. – P. 138–142.
15. Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH; Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies / H. J. Out, B. M. Mannaerts, S. G. Driessen, B. Coelingh // Hum.Reprod. Update. – 1996. – Vol.2, № 2. – P. 162–171.
16. Sorenson C. IVF/ART funding and reimbursement / C. Sorenson // Euro Observer. – 2006.- The Health Policy Bulletin of the European Observatory on Health Systems and Policies. – Vol. 8, № 4. – P. 7.
17. Research on ART Usage and Outcomes. [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.cdc.gov/art
18. What is Assisted Reproductive Technology? [Електронний ресурс]. – Режим доступу до інформації: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9079411

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

О. Н. Залиская, К.-О. Я. Горбачевска, В. С. Гуз¹

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

¹*Ужгородский национальный университет*

Резюме: в статье систематизированы данные о фармакоэкономических аспектах использования вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в мире и в Украине. Проанализированы данные доказательной медицины об эффективности фолликулстимулирующих гормонов (ФСГ). Обосновано и апробировано методику фармакоэкономического анализа ФСГ.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, вспомогательные репродуктивные технологии, доказательная медицина, фолликулстимулирующие гормоны.

PHARMACOECONOMIC APPROACH TO EVALUATION OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

О. М. Zaliska, Kh.-O. Ya. Horbachevska, V. S. Huz¹

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

¹*Uzhhorod National University*

Summary: in the article the data on the pharmacoeconomic aspects of assisted reproductive technologies in the world and in Ukraine were systematized. The data of evidence-based medicine of follicle stimulating hormones (FSH), are presented. The method of pharmacoeconomic analysis of FSH was grounded.

Key words: pharmacoeconomic analysis, assisted reproductive technologies, evidence-based medicine, follicle stimulating hormones.

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ГРИП І ГРВІ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

© М. В. Лелека, О. М. Заліська¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: відсоток населення віком 65 років і старше в Україні станом на 2011 рік становить 15,28 %. Вони входять до групи ризику під час епідемії грипу.

Мета дослідження – порівняння динаміки рівнів захворюваності на грип в Україні та світі серед осіб віком 65 років і старше під час епідемії 2009-2010 років та 2010-2011 років. Результати показали, що у 2009-2010 роках рівень захворюваності серед осіб вказаного віку був досить низький – 1,3 на 100 тис. осіб, при середніх показниках госпіталізації (1,7 на 100 тис. осіб) та низьких показниках смертності (2 %).

У 2010-2011 рр. показники госпіталізації пацієнтів із грипом у США та в Україні були найвищими у осіб віком, старше 65 років, що суттєво відрізняється від ситуації 2009-2010 років. Урахування епідеміологічних даних дозволяє визначати обсяги медичної і фармацевтичної допомоги та їх фінансування.

Ключові слова: епідеміологічні показники захворюваності на грип і гострі респіраторні вірусні інфекції, економічні витрати, показник госпіталізації.

Вступ. За даними Державної служби статистики України, середня тривалість життя в Україні станом на 2009-2010 роки становить 70,44 року, проте цей показник для чоловіків складає 65,28 років, жінок – 75,5 років. Порівняно

з 1991–1992 рр. середня тривалість життя населення в Україні збільшилась на 1 рік. В Україні питома вага населення віком 65 років і старше станом на 2011 рік становить 15,28 % (табл. 1).

Таблиця 1. Дані про кількість населення в Україні віком 65 років і старше

Рік	Загальна кількість населення, тис. осіб	Кількість осіб старше 65 тис. осіб	Питома вага населення старше 65, %
2008	46192,3	7506,7	16,25%
2009	45963,4	7317,4	15,9%
2010	45782,6	7168,9	15,66%
2011	45598,2	6965,2	15,28%

За даними літератури, люди цієї категорії належать до групи ризику під час епідемії грипу, тому метою нашої роботи був аналіз динаміки захворюваності на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) людей віком старше 65 років під час епідемії грипу 2009-2010 років та порівняти з епідеміологічними показниками захворюваності на грип у 2010-2011 роках в інших країнах.

Методи дослідження. Нами використано інформаційний та статистичний аналіз показників захворюваності на грип та ГРВІ.

Результати й обговорення. Однією з особливостей епідемії грипу 2009-2010 року є те, що збудник значно відрізнявся за антигенними властивостями від вірусів сезонного грипу останніх десятиліть, тому захворювання більш охопило молоде неімунізоване покоління (найбільшу кількість випадків реєстрували серед людей

віком до 50 років). В епідемічному сезоні 2009–2010 рр. лабораторні дослідження на грип та ГРВІ проводили методом ПЛР в режимі реального часу, імунофлуоресцентним (ІФМ), імунохроматографічним (ІХМ), серологічним та вірусологічним методами, що вимагає відповідного фінансового забезпечення.

Особливість перебігу епідемії також полягала у тому, що тяжкий перебіг хвороби з більшою вірогідністю несприятливого закінчення її частіше розвивався у осіб із серцево-судинною патологією, цукровим діабетом, з надмірною (понад 20 %) масою тіла та вагітних. Серед щеплених було лише 2,18% осіб віком старше 60 років, що зумовило значні витрати на лікування грипу та його ускладнень [1].

За даними ВООЗ, захворювання на грип А/Н1N1 / California 2009 було зареєстровано у

212 країнах світу і від початку пандемії зареєстровано 15921 випадок смерті, спричинений цим вірусом грипу [2]. За даними CDC (США), хворіють переважно люди молодого віку – серед пацієнтів від 0 до 4 років показник захворюваності становив 23, від 5 до 24 років – 27, від 25 до 49 – 7, від 50 до 64 – 4, старше 65 років – 1,3 на 100 тис. населення. Рівень госпіталізації найвищий серед осіб раннього віку:

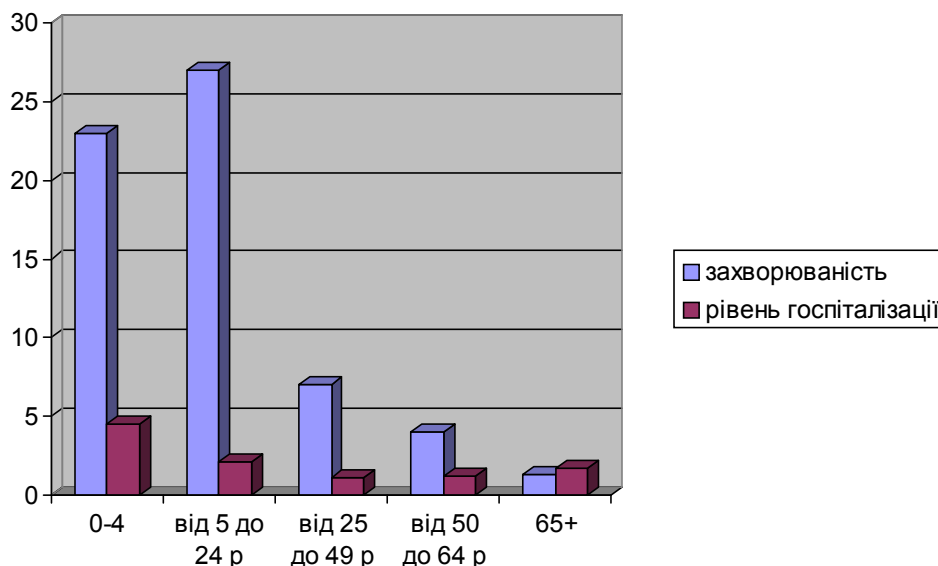


Рис. 1. Вікові особливості захворювання на грип у 2009-2010 роках.

Крім того, за даними зарубіжних авторів, “новий” вірус грипу А H1N1 / Каліфорнія за послідовностями гену гемаглютиніну на 90 % подібний з тим, що циркулював у світі в 1970-х роках, і лише на 79 % з аналогічними послідовностями вірусу того ж підтипу, що входить до складу вакцини проти сезонного грипу у 2009-2010 роках [6]. Враховуючи той факт, що після природної інфекції антитіла, сформовані на поверхневі антигенні детермінанти гемаглютиніну, відіграють головну захисну роль в одужанні та попередженні захворювання при повторному інфікуванні, можна пояснити нижчий рівень захворюваності на “новий” грип серед осіб старше 50 років наявністю імунологічної пам’яті та перекресного імунітету внаслідок зустрічі з подібним збудником в 1940–1970 роках [7].

Загалом серед померлих питома вага чоловіків складає 46 %, жінок – 54 %. Понад 80 % смертей від грипу зареєстровано серед осіб віком від 18 до 50 років. Питома вага дітей у загальній структурі летальних випадків становила 2 %, осіб старше 65 років – 4 %. Ці показники кардинально відрізняються від тих, що мають місце під час сезонного грипу. За даними ВООЗ, понад 90 % смертей від “сезонного” грипу, який щорічно забирає від 250 до 500 тис. людських життів, припадає на осіб старше 65 років.

від 0 до 4 років – 4,5, від 5 до 24 років – 2,1, від 25 до 49 – 1,1, від 50 до 64 – 1,2, старше 65 років – 1,7 на 100 тис. населення. Дані результати проілюстровано на рисунку 1. Проте більшість летальних випадків реєструють серед пацієнтів віком від 25 до 49 років – 41%, найменший рівень смертності був серед дітей віком до 4 років та людей віком, старше 65 років – по 2 % [3, 4, 5].

У місті Тернополі під час епідемії грипу протягом жовтня-листопада 2009 року, коли спостерігався пік захворюваності, в інфекційне відділення міської лікарні № 1 було госпіталізовано 156 хворих з симптомами ГРВІ. З них лише 7 хворих віком 60 років і старше, що становить 4,49 % госпіталізованих. У 2010 році було госпіталізовано 28 хворих, з них віком 60 років і старше – 4 хворих, що складає 14,28 %. У 2011 році за аналогічний період було госпіталізовано 32 хворі, з них 8 – старшого віку, що складає 25 %. Як бачимо, для 2009 року характерний найменший відсоток госпіталізованих хворих віком 60 років і старше з симптомами ГРВІ, а в 2011 році він найбільший.

Грип 2010-2011 років має свої особливості. Зимовий сезон грипу в країнах помірного поясу Північної півкулі розпочався в Азії наприкінці жовтня 2010 р., на місяць пізніше — у Європі та Північній Америці, а завершився до кінця квітня 2011 р [7].

Найчастіше виявляли віруси грипу у Північній Америці, де грип А / H3N2 і грип типу В циркулювали одночасно з вірусом грипу А / H1N1/2009, і в Європі, де вірус грипу А/H1N1/2009 і дотепер є найпоширенішим з виявлених вірусів [8–17].

Хоча вірус грипу А/H1N1/2009 вже не є домінуючим серед інших циркулюючих у багатьох

регіонах світу вірусів, стосовно найсильніше постраждалих вікових груп і клінічних моделей захворювання він був переважно таким, як і під час пандемії.

У деяких районах, де вірус грипу А/Н1N1/2009 був домінуючим, і особливо у Сполученому Королівстві Великої Британії та Північній Ірландії (далі – Сполучене Королівство), де на відділення інтенсивної терапії підвищувалося навантаження, пов'язане зі значною кількістю хворих, які потребували штучної вентиляції легень, вплив сезону грипу був більш значущим, ніж у попередній рік.

Таким чином, у епідемічному сезоні 2010–2011 р. в Україні на грип та ГРІ захворіли на 3,2 % менше населення, ніж у попередньому сезоні. За даними 10 опорних баз Центру грипу, показники захворюваності на грип та ГРІ знизилися на 9 %, летальності – у більш ніж 6 разів, госпіталізації – у 1,7 раза, що свідчить про сезонний характер епідемічного процесу грипу та ГРІ, можливе зниження вірулентних властивостей циркулюючих вірусів грипу А, зокрема А/Н1N1/2009 [18].

Максимальна частка амбулаторних відвідувань у США і Канаді, пов'язаних із грипоподібними захворюваннями (ГПЗ), у сезоні 2010–2011 рр. була нижчою, ніж у попередньому сезоні; однак смертність від пневмонії та грипу в США за сезон була на епідемічному порозі чи перевищувала його протягом 12 тижнів поспіль. Показники госпіталізації пацієнтів із грипом у США були найвищими у осіб віком \geq 65 років, трохи нижчими – у дітей віком 0 – 4 років. Аналогічно в Канаді 68 % госпіталізованих дорослих і 79 % померлих становили особи віком – 65 років. Встановлено, що вірус грипу типу В

непропорційно часто викликає у дітей тяжке захворювання, виявляється у 39 % лабораторно підтверджених випадків смерті дітей, зареєстрованих у США, у 26 % випадків госпіталізації дітей у Канаді порівняно із 26 і 12 % відповідно – для решти населення згідно з амбулаторними даними.

Дані, отримані у США, свідчать, що серед дорослих, госпіталізованих з лабораторно підтвердженим грипом, найчастішими факторами ризику були серцево-судинні захворювання, астма чи хронічні легеневі захворювання і порушення метаболізму. Серед хворих дітей, госпіталізованих із лабораторно підтвердженим грипом у США, приблизно в 20 % випадків найпоширенішим із зареєстрованих супутніх станів здоров'я була астма. Загалом серед усіх хворих у США, госпіталізованих із лабораторно підтвердженим грипом, 7 % потребували штучної вентиляції легень з допомогою автоматичного дихального апарату, а 2 % померли – дещо менше, ніж у минулому році (10 і 3 % відповідно в сезоні 2009–2010 рр.) [6, 9–17].

Висновки. Аналіз епідеміологічних показників захворюваності на грип осіб старшого віку (65 і старше) за період 2009–2011 роки виявив відмінності за країнами і регіонами. З урахуванням цих особливостей необхідне визначення обсягів медичної і фармацевтичної допомоги, підвищення рівня готовності до епідемії, удосконалення методів діагностики, лікування, а головне – профілактичних щеплень, бо вакцина проти грипу включена в Перелік основних лікарських засобів ВООЗ, оскільки має доведену економічну ефективність та поліпшує якість життя людей.

Література

1. Гриневич О. Й. Грип Н1N1: уроки пандемії / О. Й. Гриневич, І. Г. Маркович // Український медичний часопис. – 2010. – № 5 (79). – С. 28–32.
2. Pandemic (H1N1) 2009 – update 88. – Available at [_http://www.who.int/csr/don/2010-02-19/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2010-02-19/en/index.html).
3. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States / Centers for Disease Control and Prevention. – Available at [_http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates-2009-h1n1.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates-2009-h1n1.htm). Accessed April–October 17, 2009.
4. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1) 2009, United States, April–July, 2009 / Reed C., Angulo F. J., Swerdlow D. L. [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2009 Dec. [Epub ahead of print]. – Available at: [_http://www.cdc.gov/eid/content/15/12/pdfs/09-1413.pdf](http://www.cdc.gov/eid/content/15/12/pdfs/09-1413.pdf) Accessed November 4, 2009.
5. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans / F. S. Dawood, S.

- Jain, L. Finelli [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 2605–2615.
6. Марієвський В. Ф. Епідемічна ситуація з грипу в Україні у 2009–2010 рр. / В. Ф. Марієвський // Сучасні інфекції. – 2010. – № 1. – С. 4–11.
7. Голубев Д. Б. Ожидаемая пандемия гриппа и вакцинопрофилактика / Д. Б. Голубев, О. К. Кузнецов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 3. – С. 5–11.
8. Задорожна В. І. Сучасні аспекти вакцинопрофілактики сезонного та пандемічного грипу / В. І. Задорожна, А. Ф. Фролов, Г. В. Мойсеева // Сучасні інфекції. – 2009. – № 3-4. – С. 100–106.
9. Lackenby A., Moran Gilad J., Pebody R. et al. (2011) Continued emergence and changing epidemiology of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)2009 virus, United Kingdom, winter 2010/11. Euro Surveill., 16(5). pii: 19784.
10. <http://www.cdc.gov/flu/weekly>
11. <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/>

epidemiological_data/Pages/Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.aspx.

12. <http://www.euroflu.org>.

13. http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1287147913271.

14. <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-eng.php>.

15. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en.

16. http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=3352&Itemid=2469&to=2246&lang=en.

17. http://www.wpro.who.int/health_topics/avian_influenza.

18. Гриневич О. Й. Огляд епідемічного сезону грипу та гострих респіраторних інфекцій 2010-2011 рр. / О. Й. Гриневич, І. Г. Маркович // Український медичний часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 34–37.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НА ГРИПП И ОРВИ В УКРАИНЕ И МИРЕ

М. В. Лелека, О. Н. Залиска¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

¹Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: процент населения в возрасте 65 лет в Украине по состоянию на 2011 год составляет 15,28 %. Они входят в группу риска во время эпидемии гриппа.

Цель исследования – сравнить динамику уровней заболеваемости гриппом в Украине и мире среди лиц в возрасте 65 лет и старше во время эпидемии 2009-2010 годов и 2010-2011 годов. Результаты показали, что в 2009-2010 годах уровень заболеваемости среди лиц указанного возраста был довольно низким – 1,3 на 100 тыс. человек, при средних показателях госпитализации (1,7 на 100 тыс. человек) и низких показателях смертности (2 %).

В 2010–2011 гг. показатели госпитализации пациентов с гриппом в США и в Украине были высокими у лиц в возрасте, старше 65 лет, что существенно отличается от ситуации 2009-2010 годов. Учет эпидемиологических данных позволяет определять объемы медицинской и фармацевтической помощи и их финансирования.

Ключевые слова: эпидемиологические показатели заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями, экономические издержки, показатель госпитализации.

EPIDEMIOLOGICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF INFLUENZA AND ARVI MORBIDITY IN UKRAINE AND ABROAD

M. V. Leleka, O. M. Zaliska¹

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

¹Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the percentage of population aged 65 is 15.28 % in Ukraine in 2011. They are in a risk group during a flu epidemic.

The aim of the study was to compare the dynamics of the morbidity levels of influenza in Ukraine and the world among people aged 65 and older during the epidemic of 2009-2010 and 2010-2011. The results showed that in 2009-2010 the incidence rate among people of that age was quite low – 1.3 per 100 thousand people, with the average rates of hospitalization (1.7 per 100 thousand) and low mortality (2%).

In the season of 2010-2011, the rates of hospitalization of patients with influenza in the United States and Ukraine were high among people aged older than 65, significantly different from that of 2009-2010. The accounting of epidemiological data allows us to determine the amount of medical and pharmaceutical care and their financing.

Key words: epidemiologic influenza and ARVI, the economic costs, the rate of hospitalization.

ОБҐРУНТУВАННЯ МЕТОДИЧНОГО ПІДХОДУ ДО ОЦІНКИ ПРЯМИХ І НЕПРЯМИХ ВИТРАТ, ЩО ПОВ'ЯЗАНІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

© В. В. Толубаєв

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: з урахуванням результатів аналізу даних літератури обґрунтовано методичний підхід до оцінки прямих і непрямих витрат на ХОЗЛ в Україні, розроблено дизайн та проведено ретроспективне дослідження медичної документації та опитування хворих на ХОЗЛ II–III стадії з вікової групи економічно активного населення.

Ключові слова: прямі і непрямі витрати, ХОЗЛ II–III, ретроспективний аналіз, економічно активне населення.

Вступ. В умовах економічних викликів системи охорони здоров'я у багатьох країнах світу проводять комплекси заходів, які спрямовані на оцінку розмірів витрат та визначення шляхів їх зниження. Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) внаслідок зростання показників поширення, захворюваності, смертності та втрати працездатності (тимчасової, часткової або повної) пов'язані зі значними економічними збитками у світі [9]. В умовах постійного збільшення кількості лікарських засобів, які відрізняються за показниками якості, ефективності, зростання кількості виробників і посередників (страхові компанії тощо) і стабільного дефіциту бюджетів на різних рівнях, сформувалася об'єктивна потреба в глибшому розумінні наслідків використання медичних технологій. Тому поняття ефективність лікарського засобу включає не лише клінічну складову, а й розглядається з позиції зручності прийому препарату, частоти і тяжкості побічних реакцій, вартості для різних категорій платників (пацієнт, страхова компанія, держава), користі для держави і суспільства в цілому. Розвиток і застосування даних фармаконагляду, фармацевтичної інформатики, фармакогенетики, фармако-економіки і персоніфікація фармацевтичної допомоги дозволяють покращити якість всіх процесів, що пов'язані з охороною здоров'я людини.

У країнах Північної Америки та Європи розміри соціально-економічного тягаря ХОЗЛ були оцінені ще в 2003 році шляхом проведення широкомасштабного паралельного дослідження, за єдиною методологією [4-6, 9-16]. Щодо України – певні аспекти соціально-економічних витрат розглядалися на прикладі організації надання медичної допомоги хворим на ВІЛ/СНІД [2]. Стосовно інших захворювань, які можуть

спричиняти суттєві соціально-економічні збитки, ситуація неоднозначна.

В Україні вперше наказом Центру медичної статистики МОЗ України МС-01\78 від 04.02.2009 р. ХОЗЛ виділено в окрему рубрику статистичної звітності J 44 «Інші обструктивні захворювання легень» [3]. При цьому Центр медичної статистики надає інформацію тільки про поширення, захворюваність, смертність, лікарняну летальність, середню кількість ліжко-днів, а цих даних не достатньо для проведення оцінки всіх категорій витрат при ХОЗЛ, тому опрацювання методичного підходу до оцінки розмірів витрат – соціально-економічних збитків є актуальним питанням.

Метою нашого дослідження було вивчити досвід провідних країн та України щодо методології оцінки прямих і непрямих витрат від хронічних захворювань та визначити деякі показники для проведення попередньої оцінки збитків від ХОЗЛ в Україні. За даними літератури, прямі витрати складаються з витрат на лікарські засоби, лікувально-діагностичні заходи, організацію медичної допомоги на амбулаторному, догоспітальному і госпітальному етапах [2, 7]. Непрямі витрати, пов'язані з ураженням, перш за все, представників економічно активної частини населення. Вони складаються з недоотриманих коштів внаслідок зменшення податкових надходжень і соціальних внесків, зниження продуктивності праці (втрата або зниження працездатності). До непрямих ще належать виплати із соціального страхування з приводу тимчасової або постійної непрацездатності.

Так, для розрахунку витрат внаслідок зниження продуктивності праці, що пов'язані із ХОЗЛ, необхідно знати сукупну кількість днів непрацездатності в популяції офіційно працюючих хворих. Для оцінки розміру витрат на стаціонарну

медичну допомогу – необхідний показник кількості госпіталізацій (які були проведені з приводу ХОЗЛ), для оцінки розміру витрат на амбулаторну допомогу – кількість візитів до спеціалістів первинної ланки та спеціалістів пульмонологів. Оскільки фактично центр медичної статистики не надає деяких показників, нами опрацьовано дизайн дослідження та методику збору інформації для розрахунку прямих і непрямих витрати при ХОЗЛ.

Методи дослідження. Нами проведено неінтервенційне, ретроспективне дослідження, яке базується на даних з первинної медичної документації (амбулаторних медичних карт, виписок із історій хвороб тощо). Ці дані становили 90 % нашої вибірки. Також ми використовували метод анкетування 10 % вибірок пацієнтів, які перебували на медичному обліку в лікувально-профілактичних установах трьох областей України: Волинська, Івано-Франківська, Київська. Критерії включення: а) наявність задокументованого діагнозу ХОЗЛ II-III; б) приналежність до вікової групи «Економічно активного населення» (15 – 70 років); в) офіційне працевлаштування (підприємства і установи всіх форм власності). Період дослідження – з 15.05.2011 – 25.06.2011. Глибина аналізу даних становила 12 місяців.

Під час аналізу (опитування) за допомогою

опрацьованих нами форм (анкет) проводили реєстрацію таких 11 даних показників:

1. Місце проживання – місто (область).
2. Стать.
3. Вік (повних років).
4. Стадія ХОЗЛ (за класифікацією згідно з протоколом наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»).
5. Прийом (назва, доза) пацієнтом інгаляційних препаратів для базисної терапії ХОЗЛ.
6. Наявність у пацієнтів супутньої серцево-судинної патології.
7. Вид серцево-судинної патології.
8. Кількість візитів до спеціалістів первинної ланки за останні 12 місяців, які пов'язані із ХОЗЛ.
9. Кількість візитів до пульмонологів за останні 12 місяців, які пов'язані з ХОЗЛ.
10. Факт госпіталізації хворого з приводу загострення ХОЗЛ за останні 12 місяців.
11. Кількість госпіталізацій з приводу ХОЗЛ за останні 12 місяців.

Результати й обговорення. Вибірка хворих, яка була відібрана для аналізу, характеризується такими демографічними та медичними параметрами (табл. 1).

Таблиця 1. Демографічні та медичні характеристики вибірки хворих на ХОЗЛ

Параметр	Абсолютне значення	Відносне значення, або інше
Кількість пацієнтів у вибірці (n)	132	100 %
Чоловіки	80	60,61 %
Середній вік, (\pm SD)	49	\pm 10,02
Стадія ХОЗЛ II	81	61,36 %
Супутня серцево-судинна патологія	76	57,58 %
Отримують базисну інгаляційну терапію	114	86,36 %
Звертались за медичною допомогою до спеціалістів первинної ланки з приводу ХОЗЛ	128	96,97 %
Звертались за медичною допомогою до пульмонологів з приводу ХОЗЛ	91	68,94 %
Були тимчасово непрацездатними з приводу ХОЗЛ протягом останніх 12 місяців	102	72,27 %
Були госпіталізовані з приводу ХОЗЛ протягом останніх 12 місяців	53	40,15 %

Базисна інгаляційна терапія у тих хворих, які отримували постійне лікування з приводу ХОЗЛ. У нашому дослідженні визначено структуру призначень інгаляційних препаратів при ХОЗЛ, що подано у таблиці 2.

Необхідно зазначити, що висока частота призначень фіксованої комбінації бронхолітиків короткої дії фенотерол/іпратропіум (Беродуал-Н) не повністю відповідає сучасним рекомендаціям та протоколам, адже на II–III стадії пацієнтам регламентовані бронхолітики тривалої дії окре-

мо, або в комбінації з глюкокортикостероїдним компонентом (за необхідності).

Нами встановлено, що серед 132 хворих на ХОЗЛ у 76 наявні супутні серцево-судинні захворювання, причому 68 % з них мали діагноз артеріальна гіпертензія, 58 % – ішемічна хвороба серця та 47 % серцева недостатність. Наявність серцево-судинної патології у хворих на ХОЗЛ може значно ускладнювати перебіг захворювання, і в результаті збільшувати рівень збитковості цієї патології. Серед 81 хворих з

Таблиця 2. Ранжований ряд інгаляційних препаратів за частотою призначень

Міжнародна назва препарату	Торгова назва	Частота призначень, %
Фенотерол/іпратропійум	Беродуал-Н	40,35
Флютиказон/сальметерол	Серетид	25,44
Тіотропій бромід	Спірива	15,79
Бекламетазон	Беклазон	10,53
Формотерол	Зафірон	2,70
Формотерол/будесонід	Симбікорт	2,70
Фенотерол	Беротек Н	0,88
Фенотерол	Фенотерол	0,88

ХОЗЛ II серцево-судинна патологія зустрічалась у 45,68 %, а серед 51 хворих з ХОЗЛ III – у 76,47 %.

Нами визначено середні значення для досліджуваних медичних та економічних параметрів. Так, встановлено, що серед 128 хворих, які звертались до спеціалістів первинної ланки з приводу ХОЗЛ, середня річна кількість візитів склала 2,71(±1,39) візиту. Серед 91 хворого, які звертались за допомогою до пульмонологів, середньорічна кількість візитів склала 1,71(±0,91) візиту.

Серед 102 хворих, які протягом попередніх 12 місяців мали епізод тимчасової непрацездатності з приводу ХОЗЛ, середньорічна кількість

днів непрацездатності, що пов'язана з ХОЗЛ, склала 16,2 (±12,39) дня.

Виявлено, що серед 53 пацієнтів, які протягом попередніх 12 місяців мали епізод госпіталізації з приводу ХОЗЛ, середньорічна кількість госпіталізацій склала 1,40 (±0,74).

Показники медичних та економічних параметрів для загальної вибірки, також диференційовано з урахуванням явища гетерогенності за ознакою ступеня тяжкості ХОЗЛ (хворі з ХОЗЛ II і III ступеня) наведено у таблиці 3. Для оцінки рівня достовірності відмінностей між субпопуляціями за відповідними ознаками нами використано показник відношення шансів – ВШ (англ.: OR – Odd Ratio) з обчисленням меж 95 % довірчого інтервалу.

Таблиця 3. Медичні та економічні показники з урахуванням фактора гетерогенності (ступеня ХОЗЛ)

Параметри	Загальна популяція (n=132)	ХОЗЛ II (n=81)	ХОЗЛ III (n=51)	(ХОЗЛ II / III)	95% ДІ
Середній вік (±SD)	49 (±10.02)	49(±10.36)	51(±9.36)	-	-
Супутня серцево-судинна патологія, (%)	76 (57.58)	37 (45.68)	39 (54.32)	0.26*	(0.12;0.56)
Звертались до лікарів первинної ланки з приводу ХОЗЛ, (%)	128 (96.97)	77 (95.06)	51(100)	0,38	(0.04;3.47)
Середня річна кількість візитів до лікарів первинної ланки (±SD)	2.71(±1.39)	2.53(±1.44)	2.17(±1.01)	-	-
Звертались до пульмонологів з приводу ХОЗЛ, (%)	91(68.94)	30 (37.04)	42 (82.35)	0.13*	(0.05;0.29)
Середня річна кількість візитів до пульмонологів (±SD)	1.71(±0.91)	1.47(±0.68)	2.17(±1.01)	-	-
Були тимчасово непрацездатними з приводу ХОЗЛ протягом року, (%)	102 (72.27)	58 (71.6)	44 (86.27)	0,4	(0.16;1.02)
Середня річна кількість днів непрацездатності з приводу ХОЗЛ	16.2 (±12.39)	13.66 (±7.8)	19.57(±16.1)	-	-
Були госпіталізовані з приводу ХОЗЛ протягом року (%)	53 (40.15)	22 (27.16)	31 (60.78)	0.24*	(0.11;0.51)
Середня річна кількість госпіталізацій з приводу ХОЗЛ	1.40 (±0.74)	1.23 (±0.53)	1.52(±0.85)	-	-

Примітка. * – статистично достовірна різниця ($\alpha=0,05$).

Висновки. Для обґрунтування методичного підходу до оцінки прямих і непрямих витрат на ХОЗЛ в Україні розроблено дизайн та проведено ретроспективне дослідження медичної доку-

ментації та опитування хворих на ХОЗЛ II–III ступеня з економічно активного населення.

За результатами дослідження можна зробити такі висновки:

– дані про відсоток членів популяції «без лікування» та показники частоти призначень препаратів для базисної терапії можуть використовуватись для розрахунку прямих медичних витрат на підтримувальну фармакотерапію;

– дані про відсоток членів популяції, що звертались за медичною допомогою до лікарів первинної ланки і пульмонологів, а також показники середньої річної кількості візитів дозволять розрахувати прямі медичні витрати на амбулаторну медичну допомогу. При цьому витрати на візити до пульмонологів треба розраховувати на субпопуляційному рівні пацієнтів з ХОЗЛ II та III стадією (ступенем тяжкості), оскільки відносний ризик звернень до пульмонологів з приводу ХОЗЛ достовірно відрізняється у субпопуляціях ($\alpha = 0,05$);

– дані про відсоток пацієнтів, які були госпіталізовані протягом року з приводу ХОЗЛ та показник середньої річної кількості госпіталізацій, дозволять обчислити прямі медичні витрати на стаціонарну медичну допомогу. При цьому витрати треба розраховувати на субпопуляційному рівні пацієнтів з ХОЗЛ II та III стадією, оскільки

відносний ризик госпіталізацій з приводу ХОЗЛ достовірно відрізняється у субпопуляціях ($\alpha = 0,05$);

– дані про частку членів популяції, що мали епізоди тимчасової непрацездатності з приводу ХОЗЛ протягом року та показник середньорічної кількості днів непрацездатності з приводу ХОЗЛ дозволять оцінити розмір непрямих витрат, що пов'язані із зниженням продуктивності праці та додатковими виплатами із соціального страхування;

– дані з приводу наявності супутньої серцево-судинної патології надасть змогу оцінити розмір непрямих медичних і немедичних витрат на ХОЗЛ, які пов'язані із серцево-судинними захворюваннями. При цьому витрати треба розраховувати на субпопуляційному рівні пацієнтів з ХОЗЛ II та III стадією, оскільки відносний ризик серцево-судинної з коморбідності достовірно відрізняється у субпопуляціях ($\beta = 0,05$).

Дослідження із подібним дизайном можна проводити для визначення відповідних показників на різних рівнях (місцевому, регіональному, державному).

Література

1. Наказ МОЗ України від 19.03.2004р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю Пульмонологія», протокол надання медичної допомоги хворим на хронічне обструктивне захворювання легень.
2. Соціально-економічні наслідки епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні: прогнозування, моделювання, оцінка [текст] // Міжнародна організація праці. – Київ, 2007.
3. Фещенко Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких – актуальная медико-социальная проблема / Ю. И. Фещенко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 2 – С. 6.
4. Britton M. The burden of COPD in the U.K.: results from the Confronting COPD survey [text] / M. Britton // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol. 97 (Suppl.C) – P. 71-79.
5. Chapman K. R. The burden of COPD in Canada: results from the Confronting COPD survey [text] / K. R. Chapman, J. Bourbeau, L. Rance // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol.97 (Suppl.C) – P. 23-31.
6. Dal Negro R. The burden of COPD in Italy: results from the Confronting COPD survey [text] / R. Dal Negro, A. Rossi, I. Cerveri // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol.97 (Suppl.C) – P. 43-50.
7. Economic impact of COPD and cost effective solutions // Report by Access Economics Pty Limited for The Australian Lung Foundation – 2008.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Updated 2009) // ©Medical Communications Resources,

Inc – 2009 – Chapt.1 – 2-6.

9. Halpern M.T. Economic analysis of the Confronting COPD survey: methodology [text] / M. T. Halpern, A. Musin, S. Sondhi // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol. 97 (Suppl.C) – P. 15-22.

10. Halpern M.T. The burden of COPD in the U.S.A.: results from the Confronting COPD survey [text] / M. T. Halpern, R. H. Stanford, R. Borker // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol.97 (Suppl.C) – P. 81-89.

11. Izquierbo J. L. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey [text] / J. L. Izquierbo // Respiratory Medicine – 2003 – Vol.97 (Suppl.C) – P. 61-69.

12. The burden of COPD in France: results from the Confronting COPD survey [text] / D. Piperno, G. Huchon, C. Pribil [et al.] // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol.97 (Suppl.C) – P. 33-42.

13. Survey Questionnaire // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol. 97 (Suppl.C) – P. 91-104.

14. Talla S. Assessment of the economic burden of COPD in the U.S.: A review and the Synthesis of the literature [text] / S.Talla // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease – 2006 – Vol.3 – P. 211-218.

15. Wouters E. F. M. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results [text] // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol. 97 (Suppl.C) – P. 3-14.

16. Wouters E. F. M. The burden of COPD in Netherlands: results from the Confronting COPD survey [text] / E. F. M. Wouters // Respiratory Medicine. – 2003. – Vol.97 (Suppl.C) – P. 51-59.

ОБОСНОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ОЦЕНКЕ ПРЯМЫХ И НЕПРЯМЫХ ЗАТРАТ, СВЯЗАННЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

В. В. Толубаев

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: с учетом результатов анализа литературных данных обоснован методологический подход к оценке прямых и косвенных затрат, связанных с ХОБЛ в Украине. Спланировано и проведено ретроспективное исследование медицинской документации и интервьюирование больных ХОБЛ II–III представителей возрастной группы экономически активного населения.

Ключевые слова: прямые и косвенные затраты, ХОБЛ II–III, ретроспективный анализ, экономически активное население.

SUBSTANTIATION OF THE METHODOLOGICAL APPROACH TO DETERMINE DIRECT AND INDIRECT COSTS RELATED TO CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

V. V. Tolubaiev

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: taking into account the literature research results there was substantiated the methodological approach to determine direct and indirect COPD related costs in Ukraine. The retrospective study of medical data and interviewing methods were designed and conducting with COPD II–III economically active population.

Key words: direct and indirect costs, COPD II–III, retrospective analysis, economically active population.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. З. М. Мнушко

УДК 616-006.6-08:614.27>.001.36

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ВИТРАТИ НА ЛІКУВАННЯ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ, ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ СИСТЕМАТИЧНОГО ОГЛЯДУ

© О. А. Мендрік

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме: у статті методом систематичного огляду проаналізовано основні фактори, які визначають витрати на лікування онкологічних захворювань. Встановлено, що основними факторами є: вік пацієнта, ступінь супутніх захворювань, стадія під час встановлення діагнозу та лікування, локалізація пухлини.

Ключові слова: витрати на лікування, злоякісні новоутворення, вартість захворювання, фармакоеконіміка.

Вступ. Злоякісні новоутворення є однією з основних причин захворюваності та смертності в країнах Західної Європи та Північної Америки серед дорослого населення [10, 20, 22]. Визначення економічних показників забезпечення лікарськими засобами в онкології сприяє оптимізації фармацевтичної допомоги хворим.

Дані літератури свідчать про суттєвий вплив онкологічних захворювань на якість життя, соціальний та економічний стан пацієнтів [2, 3, 9, 19, 24]. Дослідження соціального реєстру в США за 1995–2009 роки показало, що ризик банкрутства у хворих на онкологічні захворювання перевищує середній рівень в межах популяції. Ризик банкрутства в онкохворих через п'ять років з часу встановлення діагнозу був при раку легень 7,7 %, раку щитоподібної залози – 4,8 %, лейкомії та лімфомі – 3,6 %, а при загальному ризику банкрутства лише 2,5 % [12]. Іноземні джерела також підтверджують значний тягар онкологічних захворювань як з індивідуальної, так і державної та соціальної перспективи [3, 8, 17, 21].

Проте нами не було виявлено оглядів, які систематизують фактори, що впливають на економічний тягар онкологічних захворювань та визначають витрати на їх лікування, а також досліджень, які аналізують відмінність впливу факторів серед різних онкологічних захворювань. Узагальнення цих факторів допоможе визначити пріоритетні напрями у галузі онкології для подальшого аналізу та найбільш вразливих груп пацієнтів, що сприятиме оптимізації функціонування сегмента фармацевтичного ринку та забезпечення лікарськими засобами.

Мета роботи – опрацювання методики систематичного пошуку релевантних джерел та аналіз факторів, які мають вплив на витрати на лікування різних онкологічних захворювань для визначення найвитратніших онкологічних станів

та груп пацієнтів, які вимагають вищих витрат у перспективі.

Методи дослідження. Систематичний пошук літератури проведено для виявлення достовірних досліджень (peer reviewed), опублікованих у міжнародних журналах між 2001 та вереснем 2011 року.

Стратегія пошуку. Для того, щоб проаналізувати всі дослідження, головною метою яких є визначення факторів, що впливають на витрати на лікування онкологічних захворювань, було проведено систематичний пошук літератури у наукових електронних базах Science Direct та PubMed. Пошуковою фразою було поєднання слів: «фактори вартість раку» (factors AND cost of cancer [all fields]). Додатковий пошук для визначення факторів впливу на вартість лімфопроліферативних захворювань було проведено з використанням слів «фармакоеконіміка лімфопроліферативні захворювання» та «вартість лімфопроліферативних захворювань», використовуючи техніку «сніжного валу».

При відборі релевантної статті до систематичного огляду ми використовували такі параметри:

- (i) стаття була опублікована у період між 2001 та вереснем 2011 р.;
- (ii) стаття опублікована англійською мовою;
- (iii) резюме статті є доступним;
- (iv) дослідження сфокусоване на популяції пацієнтів з різними формами онкологічних захворювань; економічні дослідження на специфічних формах раку було виключено з аналізу;
- (v) популяція пацієнтів складається з хворих старше 18 років без інших супутніх захворювань (наприклад, вірус імунодефіциту людини);
- (vi) дослідження включає емпіричні дані. Виключно методологічні публікації та методологічні огляди було виключено з аналізу;
- (vii) метою дослідження було визначення впливу різних факторів на витрати на фарма-

цвітчане лікування, тому дослідження щодо діагностики, радіотерапії та хірургічних процедур було виключено з аналізу.

Якщо дослідження не відповідало критеріям включення, воно було виключено з аналізу, а причину виключення зареєстровано. Тільки пер-

шу причину для виключення публікації з систематичного огляду було фіксовано.

Результати й обговорення. Проведений нами систематичний пошук за заданими параметрами виявив 3313 статей, з яких за назвою було відібрано 68 резюме (рис. 1).

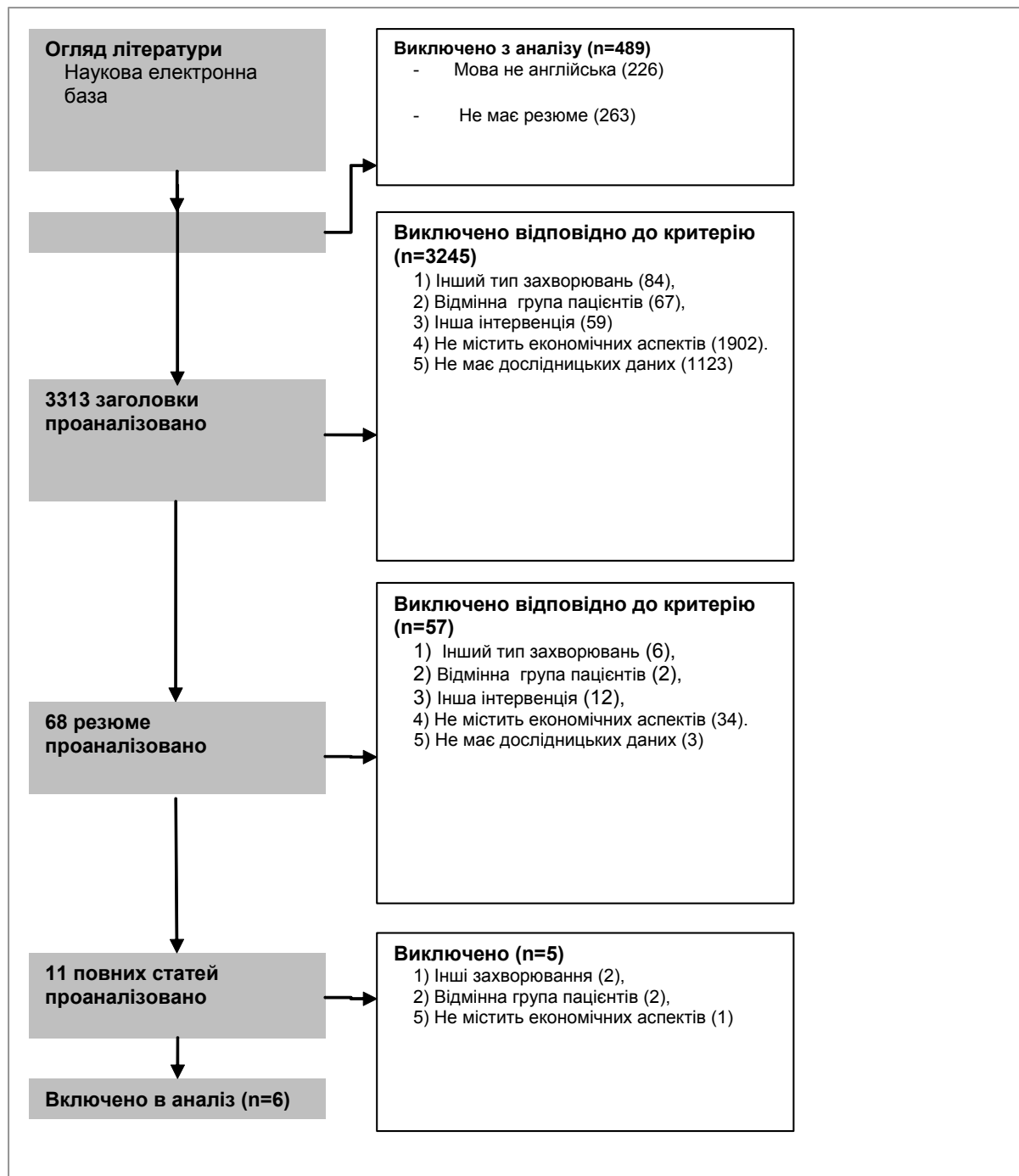


Рис. 1. Стратегія пошуку статей для систематичного аналізу.

Було проаналізовано 68 резюме та відібрано 6 статей, які містили результати 7 досліджень.

Характеристику статей, отриманих у результаті систематичного аналізу, подано у таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика досліджень, представлених у систематичному огляді

Автор / рік	Характеристика дослідження	Захворювання, які аналізуються	Країна	Кількість пацієнтів у дослідженні
Akushevich, 2011	проспективне, ретроспективне	рак молочної залози, простати, легень, прямої кишки та неонкологічні захворювання, пов'язані із віком	США	102231
Longo 2006/2007	проспективне, опитування	рак молочної залози, колоректальний, легень і простати	Канада	282
Yabroff 2008	ретроспективне, аналіз реєстру	рак молочної залози, колоректальний, легень і простати, шийки матки, шлунка, голови та шиї, нирок та сечовидільної системи меланома шкіри	США	763 527
Lal 2008	ретроспективне, оглядове		Пакистан	80
Kuse 2001	проспективне	лейкемії	Німеччина	100

Як свідчать дані таблиці 1, кількість пацієнтів у дослідженнях залежала від країни, яку аналізували, та була найменшою у Пакистані (80), а найбільшою – у США (763 527). Фактори, що

відзначались як ті, що мають вплив на витрати на лікування онкологічних захворювань в обраних 5 дослідженнях, відповідно до узгоджених критеріїв, узагальнено у таблиці 2.

Таблиця 2. Фактори, які впливають на витрати при лікуванні онкологічних захворювань

Фактор	Yabroff, 2008	Lal, 2008	Kuse, 2001	Longo, 2007 Longo, 2006	Akushevich, 2011
Стадія під час встановлення діагнозу	пряма залежність				
Стадія під час лікування	найвищі під час першої та останньої стадії	пряма залежність		пряма залежність	
Ступінь супутніх захворювань		пряма залежність	пряма залежність		ріст витрат
Вік пацієнта		пряма залежність	обернена залежність	пряма залежність	залежність у деяких захворювань
Стать пацієнта	при деяких формах раку вищі для чоловіків				
Розміщення / тип пухлини	менші витрати з локалізованими формами захворювань	менші витрати з локалізованими формами захворювань		вплив	вплив
Час лікування					вищі одразу після встановлення діагнозу
Кількість госпіталізацій / візитів до клініки	пряма залежність			пряма залежність	

Результати систематичного аналізу показали, що такі фактори мають визначальний вплив на витрати на лікування онкологічних захворювань:

- стать,
- вік пацієнта та ступінь супутніх захворювань,

- стадія під час встановлення діагнозу та лікування,
- співвідношення часу лікування до часу встановлення діагнозу,
- локалізація пухлини,
- кількість госпіталізацій/ візитів до клініки.

Хоча більшість досліджень не виявили залежності між статтю та витратами на лікування, дослідження K.Yabroff 2008 [25] з найбільшою вибіркою пацієнтів показало, що при деяких формах раку у чоловіків асоціюється з вищими витратами.

Аналіз різних форм раку [1,14–16] виявив позитивну кореляцію між віком і витратами на лікування. Це може бути пов'язано із збільшенням супутніх захворювань із зростанням віку пацієнта, що також було зазначено авторами. Водночас дослідження R. Kuse (2001) [13] у Німеччині щодо впливу факторів на витрати виявило обернену залежність між віком і витратами на лікування у пацієнтів, хворих на різні форми гострих лейкемій. Ці відмінності у даних можуть бути зумовлені особливостями фармацевтичного забезпечення різних країн, розміром вибірки пацієнтів, меншим впливом супутніх захворювань щодо витрат на лікування у зв'язку з гострою формою перебігу чи відмінностями у впливі факторів на різні захворювання.

K. Yabroff (2008) [25] також встановив, що на ранній стадії онкологічного захворювання під час встановлення діагнозу нижчими є загальні витрати на лікування пацієнта, при цьому найвищими є витрати під час першої та останньої стадії. Інші автори [14–16] вказали на прямо пропорційну залежність між стадією онкологічного захворювання під час лікування та витратами на лікування.

I. Akushevich (2011) [1] у ретроспективному аналізі бази даних онкологічних хворих у США виявив, що найвищими є витрати відразу після встановлення діагнозу. У п'яти публікаціях з проаналізованих [1,14–16,25] відмічали, що не локалізовані пухлини, як приклад, лімфопроліферативні захворювання, мають вищі витрати на лікування. Кількість візитів до лікарняного закладу або кількість та тривалість госпіталізацій були також безпосередньо пов'язані з величиною витрат.

Враховуючи, що на лікування лімфопроліферативних захворювань йде потенційно більше витрат, ніж на інші онкологічні захворювання,

ми проаналізували, які фактори найбільше впливають на їх витрати при лікуванні. Ретроспективний аналіз пацієнтів з хронічною мієлоцитарною лейкемією, які були включені до державної програми Medicare в США, показав, що пацієнти молодшого віку і ті, в кого захворювання були діагностовані пізніше, мали вищі витрати на лікування [23]. Залежність між віком пацієнта та витратами на його лікування було відмічено і у дослідженні D. Koleva [11]. Хоча тривалість перебування у клінічному закладі та вартість супутньої терапії була вища у пацієнтів похилого віку, найбільш витратні процедури, такі, як пересадка кісткового мозку, частіше проводили пацієнтам молодшого віку, тому загальні витрати для обох груп були практично однакові. Позитивну кореляцію між віком, статтю та витратами на фармацевтичне лікування у пацієнтів з хронічною лімфоцитарною лімфомою встановлено ще у двох дослідженнях [5, 18]. Майже всі економічні дослідження лімфопроліферативних захворювань вказують, що фармацевтичне лікування складає найбільш вагомий компонент витрат [4-7, 11, 13, 18, 23].

Висновки. Результати проведеного нами систематичного огляду показали, що такі фактори, як вік пацієнта, ступінь супутніх захворювань, стадія під час встановлення діагнозу і лікування та локалізація пухлини є найбільш впливовими на витрати при лікуванні онкологічних захворювань. Враховуючи, що вік пацієнта може бути асоційований з вищими витратами, додаткова програма з фармацевтичного забезпечення онкохворих похилого віку є необхідною. Потенційно більші витрати серед онкологічних захворювань будуть при лімфопроліферативних захворюваннях.

Враховуючи відмінності у впливі окремих факторів на витрати залежно від типу онкологічного захворювання, аналіз вартості лімфопроліферативних захворювань є актуальним. Вплив віку, статі пацієнта та часу встановлення діагнозу на рівень витрат на лікування має визначатись окремо для кожного з лімфопроліферативних захворювань при проведенні фармакоекономічних досліджень.

Література

1. Akushevich I. Medical cost trajectories and onsets of cancer and noncancer diseases in US elderly population / I. Akushevich, J. Kravchenko, L. Akushevich // *Comput Math Methods Med.* – 2011. – available at link [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21687557>
2. Alon S. Psychosocial challenges of elderly patients coping with cancer / S. Alon // *J. Pediatr Hematol Oncol.*

- 2011. – №33, Suppl. 2. – P. 112–114.
3. Beaglehole R. Global cancer prevention: An important pathway to global health and development / R. Beaglehole, R. Bonita, R. Magnusson // *Public Health*, 2011. [Електронний ресурс] – Режим доступу до інформації: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22019360>
4. Cook R. Economic and clinical impact of multiple

- myeloma to managed care /R. Cook // J. Manag Care Pharm. – 2008. – № 14(7 Suppl). – P. 19–25.
5. Cost of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Medicare patients / M. Danese, M. Gleeson, C. Reyes [et al.] // J.Clin.Oncol. – 2008. – № 26. – P. 17531.
6. Direct hospital resource utilization and costs of treating patients with multiple myeloma in Southwest Sweden: a 5-year retrospective analysis / O. Ghatnekar, T. Alvegard, N. Conradi, S. Lenhoff // Clin.Ther. – 2008. – Vol.30, № 9. – P. 1704–1713.
7. Dyer C. Health department sets up cost sharing deal for multiple myeloma drug / C. Dyer // BMJ. – 2009. – № 338. – P. 423.
8. Documenting the symptom experience of cancer patients / T.L. Deshields, P. Potter, S. Olsen [et al.] // J. Support Oncol. – 2011. – Vol.9, № 6. – P. 216–223.
9. Financial and social impact of supporting a haematological cancer survivor / M. Carey, C. Paul, E. Cameron. [et al.] // Eur J Cancer Care, 2011. [Электронный ресурс] – Режим доступа до інформації : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070745>
10. Global Health Observatory. Cancer mortality and morbidity // WHO. [Электронный ресурс] – Режим доступа до інформації : http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/
11. Healthcare costs of multiple myeloma: an Italian study / D. Koleva, S. Cortelazzo, C. Toldo, L. Garattini // Eur.J. Cancer Care. – 2011. – Vol.20, №3. –P. 330–336.
12. Kirchhoff A. C. Risk and personal bankruptcy following a cancer diagnosis / A. C. Kirchhoff // ISPOR 16-th Annual international meeting, Baltimore, USA 2011.
13. Which factors render cost-covering lump-sum charging difficult for the treatment of patients with acute leukemias? / R. Kuse, H. Colberg, W. Marbe [et al.] // Onkologie. – 2001. – Vol. 24, #3. – P. 292–294.
14. Factors influencing in-hospital length of stay and mortality in cancer patients suffering from febrile neutropenia / A. Lal, Y. Bhurgri, N. Rizvi [et. al.] //Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 303–308.
15. Longo C. J. Financial and family burden associated with cancer treatment in Ontario, Canada /C. J. Longo, M. Fitch, R. B. Deber // Support Care Cancer. – 2006. – Vol.14, № 11. – P. 1077–1085.
16. An examination of cancer patients' monthly 'out-of-pocket' costs in Ontario, Canada / C. J. Longo, R. Deber, M. Fitch [et al.]// Eur. J. Cancer Care (Engl). – 2007. –Vol.16, № 6. – P. 500–507.
17. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe / G. Gatta, J.M. van der Zwan, P.G. Casali [et al.] / / Eur.J. Cancer. – 2011. – Vol. 47, № 17. – P. 2493–2511.
18. Rozman C. Chronic Lymphocytic Leukemia / C. Rozman, E. Montserrat // N. Engl. J. Med. – 1995. – № 333. – P. 1052–1057.
19. Rustoen T. Quality of life in newly diagnosed cancer patients / T. Moum, I. Wiklund, B.R. Hanestad //Journal of Advanced Nursing. – 1999. – Vol.29, № 2. –P. 490–498.
20. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1975–2005 // Division of Cancer Control and Population Sciences. National Cancer Institute, 2008.
21. The burden of cancer risk in Canada's indigenous population: a comparative study of known risks in a Canadian region. / B. Elias, E.V. Kliwer, M. Hall [et al.]// Int. J. Gen. Med. – 2011. – № 4. – P. 699–709.
22. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe// Eurocare, 2008. [Электронный ресурс] – Режим доступа до інформації :<http://www.eurocare.it/Results/tabid/79/Default.aspx>
23. Treatment patterns, outcomes and costs among elderly patients with chronic myeloid leukaemia: a population-based analysis./ J. Menzin, K. Lang, C.C. Earle, A. Glendenning // Drugs Aging. – 2004. – Vol. 21, № 11. – P. 737–746.
24. Watts T. End-of-life care pathways as tools to promote and support a good death: a critical commentary / T. Watts // Eur. J. Cancer Care, 2011.[Электронный ресурс] – Режим доступа до інформації :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22066609>
25. Cost of care for elderly cancer patients in the United States / K. R. Yabroff, E. B. Lamont, A. Mariotto [et. al.]// J. Natl. Cancer Inst. – 2007. – Vol. 99, № 1. – P. 14–23.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ СИСТЕМАТИЧЕСКОГО ОБЗОРА

Е. А. Мэндрик

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Резюме: в статье методом систематического обзора проанализировано основные факторы, определяющие затраты на лечение онкологических заболеваний. Установлено, что основными факторами являются: возраст пациента, степень сопутствующих заболеваний, стадия во время установления диагноза и проведения лечения, локализация опухоли.

Ключевые слова: затраты на лечение, злокачественные новообразования, стоимость заболевания, фармакоэкономика.

ANALYSIS OF FACTORS THAT INFLUENCE ON THE COSTS OF TREATMENT OF ONCOLOGIC DISEASES: THE RESULTS OF SYSTEMATIC REVIEW

O. A. Mendrik

Lviv National Medical University by Danylo Halytskyi

Summary: the major factors that define expenses for treatment of oncologic conditions are analyzed in this article. These major factors are: age of the patient, frequency of accompanying diseases, stage during diagnosis and treatment, cancer localization.

Key words: costs of treatment, malignancies, cost of disease, pharmacoeconomics.

**СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ
ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

© Н. М. Белей

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Резюме: у статті наведено характеристику факторів, що впливають на якість грануляту, а також способи і методи, які використовуються для контролю процесу вологої грануляції, визначення її кінцевої точки з метою оптимізації складу і технології таблеток, одержаних даним методом.

Ключові слова: кінцева точка вологої грануляції, фактори, що впливають на властивості грануляту.

Повідомлення 8. Характеристика факторів, що впливають на якість грануляту у виробництві таблеток. Визначення кінцевої точки грануляції.

Фармако-технологічні властивості спресованих таблеток зумовлюють властивості грануляту, з якого їх виготовляють [15]. При встановленні оптимальних режимів грануляції найважливішими показниками, які враховують, є в'язкість і щільність гранул, а також середній розмір частинок і фракційний склад [22].

Встановлено, що гранули із вищою пористістю мають більшу схильність до фрагментації і забезпечують одержання таблеток з більшою твердістю [9].

Різні значення спресованості можна пояснити зміною умов пресування. Тому для виготовлення гранул з бажаними властивостями необхідно правильно підбирати склад і режими проведення гранулювання [3].

Формування гранул при вологій грануляції у змішувачах з високим зусиллям зсуву залежить від рівня просоченості агломератів рідиною, який буде різним при різних кількостях гранулюючого розчину. До факторів, що впливають на цей рівень, можна віднести: змінні складу, процесу і обладнання [17].

Фізичні характеристики лікарських і допоміжних речовин, їх тип і кількість можуть впливати на швидкість і кінцевий ступінь ущільнення отриманих гранул [20].

Залежно від загальної площі поверхні вихідної сировини, яка пов'язана із розмірами частинок і їх пористістю, може бути необхідна різна кількість гранулюючого розчину. Здатність вихідного матеріалу адсорбувати рідину може також впливати на даний показник [10].

При зменшенні розміру частинок для одержання у калібраторі гранул однакового розміру необхідна більша кількість розчину для гранулювання [4, 9].

Також на процес грануляції і властивості отриманих гранул впливає кристалічність вихідного матеріалу. Якщо форму частинок лікарської речовини буде при кристалізації змінено від сферичних до пластинчастих, пресованість отриманих гранул помітно зменшиться [18].

Такі параметри процесу, як швидкість мішалки, метод і швидкість введення гранулюючої рідини, швидкість роботи сікача, рівень завантаження ємності змішувача і час вимішування після зволоження відіграють ключову роль при грануляції, оскільки вони впливають на розподіл зв'язуючого розчину в порошковій масі і на ступінь її ущільнення [17].

Встановлено, що пресованість гранул є дуже чутливою до умов процесу грануляції. Розмір гранул збільшується при збільшенні кількості рідини, швидкості мішалки і скороченні часу вимішування. Пористість при цьому зменшується, що викликає зменшення твердості таблеток. Однак при зростанні швидкості мішалки одержують однорідний гранулят з вузьким діапазоном фракційного складу [9].

Зміна дизайну калібратора може впливати на відносний об'єм, що захоплюється при грануляції, а це, в свою чергу, змінює ступінь ущільнення вологих гранул. У результаті оптимальна кількість гранулюючої рідини і фізичні властивості гранул можуть змінюватися. Ступінь просочення рідиною буде вищим при використанні вертикального калібратора, це дозволить отримати однаковий розмір частинок порівняно із горизонтальним [10].

Для оптимального проходження процесу грануляції в змішувачах рівень їх завантаження не повинен перевищувати 2/3 об'єму камери [2].

До інших факторів, які можуть впливати на якість гранул, відносять розміщення і тип форсунок, а також склад матеріалу для грануляції. Вплив таких змінних, як час змішування, параметри ємності змішувача і температура продукту

залежить від головних факторів, перелічених вище [1].

Визначення кінцевої точки при вологій грануляції

Властивості гранул визначають частково за якістю і характеристиками кінцевої лікарської форми. Найскладнішим завданням при проведенні вологої грануляції у змішувачах із високим зусиллям зсуву (наприклад, калібраторах) є встановлення кінцевої точки процесу та її відтворюваності, що досягається контролюванням різних змінних процесу [11, 12].

Кінцевою точкою може вважатися момент досягнення необхідного середнього розміру частинок або розподілу частинок за розмірами – фракційного складу. Було встановлено, що при досягненні бажаної кінцевої точки властивості гранул і в подальшому таблеток є дуже подібними, незалежно від режимів грануляції таких, як швидкість сікача або крильчатки чи швидкості введення зв'язувального розчину [19].

Для визначення кінцевої точки застосовують виявлення змін протягом грануляції. Це дозволяє оптимізувати процес, оскільки оцінюється вихідна сировина і оптимальна тривалість процесу; вдається досягти відтворюваності технології кожної серії (однорідність) за рахунок узгодженості між режимами їх проведення і дотримання протоколів серії. Можна усунути несправності шляхом виявлення механічних проблем і визначення порушень при змішуванні [5, 12].

Є різні підходи встановлення кінцевої точки грануляції. Вони згруповані в дві категорії: непрямі і прямі вимірювання. При непрямому контролюються електричні і механічні параметри двигуна гранулятора, оскільки їх зміна пов'язана із зміною консистенції порошкової маси при вологій грануляції. Існує тісний зв'язок між консистенцією вологої маси і фізико-технологічними властивостями отриманих гранул: розмірами, фракційним складом, щільністю, плинністю і крихкістю. Зміни складу і режимів процесу пов'язані із консистенцією і властивостями сухих гранул, а також із енергоємністю мішалки гранулятора [2, 7, 9].

При прямому вимірюванні в процесі грануляції контролюються фізико-хімічні властивості порошкової маси. Для цього використовують відповідні вимірювальні прилади, які допомагають досягнути відтворюваності процесу [3, 11].

До електричних характеристик двигуна відносять швидкість його роботи і енергоємність. Механічні – крутний момент і тахометрія [6].

До режимів процесу грануляції, які впливають на його кінцеву точку, відносять швидкість роботи сікача і крильчатки, швидкість потоку і метод введення гранулюючого розчину, наванта-

ження крильчатки (лопаті), час змішування після зволоження [5].

Параметри продукту, що піддається грануляції, які впливають на її завершеність – кількість і тип гранулюючого розчину, поверхневий натяг, в'язкість, здатність до адгезії, фракційний склад, розчинність, змочуваність суміші, а також схильність до поліморфізму, утворення гідратів і сольватів, форма частинок і, відповідно, їх здатність до ущільнення [13, 14].

Параметри і структура обладнання, які необхідно враховувати при грануляції – розміри і форма камери змішувача, лопаті мішалки і сікача [4, 19].

Споживання енергії двигуном гранулятора пов'язано із опором суміші лопатям мішалки, який змінюється при зміні консистенції порошкової маси. Енергоємність використовується для визначення кінцевої точки грануляції за рівнем просоченості агломератів рідиною, ущільненням маси і ростом гранул [1, 20].

Для визначення кінцевої точки грануляції є актуальним вимірювання **крутного моменту** для контролювання характеристик пресованих таблеток: твердість, крихкість, час їх розпадання [6, 21].

Властивості гранул для певного складу є функцією режимів процесу, таких, як швидкість крильчатки, кількість гранулюючої рідини і **часу вимішування після зволоження**. Тому час, необхідний для завершення грануляції, є критичною величиною [2].

Швидкість введення рідини у масу, що гранулюється, необхідно підбирати таким чином, щоб уникнути локального перезволоження порошкової маси і, разом з тим, швидкість додавання розчину повинна бути достатньою для того, щоб час обробки не перевищував 2 – 5 хв [10].

Різні статті були опубліковані стосовно виявлення кінцевої точки вологої грануляції в змішувачах із високим зусиллям зсуву за допомогою звукових і вібраційних сигналів, а також інфрачервоних (ІЧ) датчиків [7, 8].

Кінцева точка може бути визначена кількісно за допомогою безрозмірних величин, які приймають певне числове значення для кожного стану грануляту. До них відносяться число Ньютона, Фруда і Рейнольда [17].

Отже, на основі аналізу літературних даних можна виділити декілька загальних правил проведення вологої грануляції:

1. При гранулюванні частинки з більшими розмірами час вимішування зменшується.

2. При використанні більшої кількості зв'язуючого розчину необхідно менше часу для перемішування, що дозволяє отримати гранули з більшими розмірами.

3. Частинки лікарських речовин з меншими розмірами мають більшу площу поверхні і вимагають більше зв'язувального розчину і /або часу вимішування.

4. При збільшенні часу вимішування і, відповідно, кількості введеного зв'язувального розчину одержують гранули із більшим ступенем ущільнення (в певній точці).

5. Збільшення гідрофобності або зменшення змочуваності вимагає більшої кількості зв'язувального розчину і /або часу вимішування.

6. Правильно встановлена кінцева точка грануляції необхідна для спресування таблетки з відповідними показниками (розчинення, розпадання) [2, 15, 16, 22].

Література

1. Betz G. Power consumption measurement and temperature recording during granulation/ G. Betz, P.J. Burgin, H. Leuenberger // *International Journal Pharmacy*. – 2004. – № 272 (1-2). – P. 137–149.
2. Chetan Pujara. Granulation: Preparation, Evaluation & Control / Chetan Pujara // 5th Annual Garnet E. Peck Symposium, (25 October West Lafayette) West Lafayette. – 2007.
3. Compressibility and compatibility of granules produced by wet and dry granulation / C. Bacher, P.M. Olsen, P. Bertelsen [et al.] // *Int. Journal Pharmaceutics*. – 2008. – Vol. 237, № 1 – 2. – P. 69–74.
4. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition. Volume 1-6. / [James Swarbrick]. – New York – London: Pharmaceu Tech, Inc. Informa Healthcare USA, Inc. Informa Healthcare is an Informa business, 2007. – 4128 pp.
5. Faure A. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes: a review / A. Faure, P. York, R.C. Rowe // *Europe Journal Pharmacy Biopharmacy*. – 2001. – № 52 (3). – P. 269–277.
6. Formulation design for optimal high-shear wet granulation using on-line torque Measurements / Mauro Cavinato, Massimo Bresciani, Marianna Machi [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2010. – № 387. – P. 48–55.
7. Ganguly S. Application of On-line Focused Beam Reflectance Measurement Technology in High Shear Wet Granulation / S. Ganguly, J. Z. Gao // *AAPS General Meeting, Contributed Paper*. – 2005.
8. Gavin P. A. Advances in solid dosage form manufacturing technology / P.A. Gavin // *Philosophical Transactions of Royal Society A*. – 2007. – № 365. – P. 2935–2949.
9. Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology. [Larry L. Augsburger, Jennifer B. Dressman, Jeffrey A. Hughes, Harry G. Brittain and ath.] – Pharmaceutech, Inc. Pinehurst, North Carolina, 2005, – 614 pp.
10. Heinn Valporsson. PAT Implementation in Pharmaceutical Manufacturing and its Economical Impact // *Inauguraldissertation*, Island, Basel. – 2006. – 310 pp.
11. Holm Per. End-point detection in a wet granulation process / Holm Per Schaefer Torben, Larsen Crilles // *Pharmaceutical Development and Technology*. – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 181–192.
12. In-line techniques for end-point determination in large scale high shear wet granulation / S.E. Dilworth, L.A. Mackin, S. Weir [and oth.] // 142nd British Pharmaceutical Conference, 2005.
13. Laurent B.F.C. Structure of powder flow in a planetary mixer during wet-mass Granulation / B.F.C. Laurent // *Chemical Engineering Science*. – 2005. – № 60 (14). – P. 3805 – 3816.
14. Minakshi Marwaha. Coprocessing of excipients: a review on excipients development for improved tableting performance / Minakshi Marwaha, Deepak Sandhu, Rakesh Kumar Marwaha // *International journal of applied Pharmaceutics*. – 2010. – V. 2, № 3. – P. 41–47.
15. Pharmaceutical dosage forms. Tablets. Second edition, revised and expanded. Vol 2 / [Larry L. Augsburger, Stephen W. Hoag]; – Informa Healthcare USA, Inc., 2008. – P. 227–273.
16. Pharmaceutical manufacturing handbook. Production and Processes. / [C.G. Shayne]; – Wiley-Interscience, 2008. – 1370 pp.
17. Rajesh Agrawal. Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology / Rajesh Agrawal, Yadav Naveen // *International Journal of Pharmaceutical*. – 2011. – № 1 (1). – P. 65–83.
18. Ohnishi Yoshito. Prediction of granule physical property by a novel compression energy of wet powder / Ohnishi Yoshito, Watano Satoru // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2006. – V 54, № 9. – P. 1244–1247.
19. Saleh K. Wet granulation in a batch high shear mixer / K. Saleh, L. Vialatte, P. Guigon // *Chemical Engineering Science*. – 2005. – № 60. – P. 3763–3775.
20. Scale-up of high shear granulation based on the internal stress measurement / Watano S., Okamoto T., Sato Y. [and oth.] // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 2005. – V. 53, № 4. – P. 351–354.
21. The relation between granule size, granule stickiness, and torque in the high-shear granulation process / A. M. Bouwman, M. J. Henstra, J. J. M. Hegge [et al.] // *Pharmaceutical Res*. – 2005. – V. 22, № 2. – P. 270–275.
22. Tousey M. D. The granulation process 101: Basic technologies for tablet making / M. D. Tousey // *Pharmaceutical Technology*. – 2002. – P. 8–13.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. Н. Белей

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

Резюме: в статье приведены характеристика факторов, которые влияют на качество гранулята, а также способы и методы, используемые для контроля процесса влажной грануляции, определения ее конечной точки с целью оптимизации состава и технологии таблеток, полученных данным методом.

Ключевые слова: конечная точка влажной грануляции, факторы, которые влияют на качество гранулята.

CURRENT STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF TABLET DRUGS

N. M. Beley

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Summary: the characteristic of the factors influenced on the granules quality are described. Methods of the control wet granulation for the determination of the granulations end point and optimization tablets composition and technology are listed in the article.

Key words: end point of the wet granulation, granules, factors influenced on the granules quality.

Рекомендована д. фармац. наук, проф. П. Д. Пашнєвим
УДК 615.453.4

СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА І КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ КАПСУЛ

©М. Б. Чубка, Л. В. Вронська, Н. О. Зарівна, Т. А. Groшовий, С. М. Гурєєва¹

Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,

¹Відкрите акціонерне товариство «Фармак», Київ

Резюме: у статті наведено характеристику капсул та методів наповнення, які використовують у виробництві капсульованих препаратів. Проведено літературний огляд промислового обладнання для капсулювання, подано основні показники якості капсул.

Ключові слова: капсула, виробництво, обладнання, випробування.

Повідомлення 2. Характеристика, виробництво та контроль якості капсул

В Україні виробництво капсульованих лікарських препаратів (ЛП) перебуває на стадії становлення та розвитку і є актуальною задачею вітчизняної фармацевтичної науки та промисловості.

Головними виробниками капсульованих лікарських засобів (ЛЗ) сьогодні є фірми європейських країн [1], зокрема, на сьогодні препарати у формі капсул від 8 до 21 % номенклатури ЛЗ у країнах з розвинутою промисловістю (Італія – 17 %, Німеччина – 12 %, США – 11 %, Франція – 9 %).

Відомо, що 34 % розробників ЛЗ з новими, інноваційними хімічними речовинами обирають як лікарську форму (ЛФ) тверді желатинові капсули [2]. Окрім цього, капсули є оптимальною формою для випуску харчових добавок (продукція «Herbalife»), ветеринарних препаратів («Капсувіт»), косметичних засобів (олії, ароматизатори для ванн тощо).

Виробництво желатинових капсул включає ряд стадій: приготування та формування желатинових оболонок, наповнення вмісту капсул та стандартизація одержаної лікарської форми [3].

Процес виробництва желатинових капсул аналогічний, описаному у вихідному патенті 1848 року. Різниця лише в тому, що цей процес сьогодні є повністю автоматизованим. На сьогодні обмежене число компаній виготовляють желатинові капсули для подальшого їх постачання на фармацевтичні підприємства, наприклад, Shionogi Qualicaps (працюють з 1897 р.) та Warner Lambert's Capsugel (працюють з 1902 р.) – це два підприємства, які виробляють капсули більше 100 років та проводять активну новаторську діяльність в даному напрямку. Машини для виробництва капсул містять відповідні форми, виготовлені з нержавіючої сталі (40 000 форм в машині). Продуктивність таких машин становить 1 млн капсул

за день, причому ця кількість залежить від розміру капсул, а саме, менші розміри – більша кількість [4]. Порожні капсули містять значну кількість води (13 – 16 % відповідно до специфікації), яка відіграє роль пластифікатора [5].

Оболонка твердих капсул складається з попередньо виготовлених двох частин циліндричної форми, з одним відкритим та іншим закритим кінцем кожної частини. Зазвичай у тверді лікарські форми інкапсулюють порошкоподібні, гранульовані та мікрокапсульовані речовини [6–9], а в цілому, матеріал, яким заповнюють капсули, не повинен вступати в реакцію з желатином, не бути вологим, об'єм однієї дози не повинен перевищувати розміри капсул [4].

Відповідно до діючих вимог, вигляд та конструкція твердих желатинових капсул постійно модифікувалися. Так, в 60–80 роках ХХ століття, діяльність фірми «Капсугель» була винятково прогресивною: у 1968 році капсулу типу «STANDARD» (капсула з плоскостінними корпусом та кришкою) було замінено на капсулу SNAP-FIT™ (капсула з двома жолобками, нанесеними по колу – на корпусі та на кришці). З метою забезпечення надійності закривання капсули, в 1978 році фірма «Капсугель» удосконалила капсулу SNAP-FIT™ шляхом створення корпусу капсули з конічним краєм – таким чином розроблено капсулу CONI-SNAP™. Створення капсул CONI-SNAP™ було вигідним для фармацевтичних виробників, оскільки вона забезпечувала практично бездефектне заповнення капсул на високошвидкісному обладнанні. В 1983 році фірма «Капсугель» розробила нову капсулу – капсулу CONI-SNAP SUPRO™ (капсула, в якій кришка закриває значну частину корпусу), яка зменшує можливість будь-якого впливу на вміст капсули. Тверді желатинові капсули виробляють різних розмірів, нумерація яких не пов'язана з масою та внутрішніми розмірами (табл. 1) [10–13].

Таблиця 1. Характеристика різних типів капсул фірми «Капсугель»

Капсули SNAP-FIT™ та (або) CONI-SNAP™						Капсули CONI-SNAP SUPRO™					
Розмір капсули	Об'єм, мл	Середня маса, мг	Довжина капсули, мм	Місткість, мг		Розмір капсули	Об'єм, мл	Середня маса, мг	Довжина капсули, мм	Місткість, мг	
				Густина порошку						Густина порошку	
				0,6 г/мл	1,2 г/мл					0,6 г/мл	1,2 г/мл
000	1,37	163 ± 13	26,14 ± 0,3	822	1644	-	-	-	-	-	-
00	0,95	122 ± 10	23,3 ± 0,3	570	1140	-	-	-	-	-	-
0el*	0,78	112 ± 9	23,8 ± 0,3	468	936	-	-	-	-	-	-
0	0,68	97 ± 8	21,2 ± 0,3	408	816	A	0,68	114 ± 9	18,0 ± 0,3	408	816
1	0,50	77 ± 6	19,0 ± 0,3	300	600	B	0,50	82 ± 7	14,2 ± 0,3	300	600
2	0,37	62 ± 5	17,5 ± 0,3	222	444	C	0,37	72 ± 6	13,5 ± 0,3	222	444
3	0,30	49 ± 4	15,5 ± 0,3	180	360	D	0,30	59 ± 5	12,6 ± 0,3	180	360
4	0,21	39 ± 3	13,9 ± 0,3	126	252	E	0,21	47 ± 4	11,6 ± 0,3	126	252
5	0,13	27 ± 3	11,0 ± 0,3	78	156	-	-	-	-	-	-

Примітка. 0el* (0 elongated) – розмір 0 для капсул подовженої форми.

Процес наповнення твердих желатинових капсул багатостадійний: розміщення порожніх капсул у гніздах дозаторів, розкриття порожніх капсул, наповнення відповідним вмістом, з'єднання частин капсул, виштовхування наповнених капсул [2, 3]. Основними методами інкапсулювання є: поршневі, дисковий, наповнення вдавленням, подвійного ковзання, дозувальних циліндрів, дозувальних трубок [3].

Для заповнення невеликої кількості капсул (від 50 до 10000) в лабораторних умовах використовують прості машини типу «Feton» (Бельгія) або «Labocaps» (Данія).

У промисловому виробництві препаратів у формі капсул використовують автоматичний метод наповнення. Капсульні машини мають різну продуктивність – від 5000 до 150000 штук за годину. Системи дозування компонентів поділяються на дві групи, а саме, використання капсули як дозатора вмісту та використання спеціального дозуючого пристрою, причому в даному випадку капсула може бути заповнена неповністю. Дозуюча система першого типу широко використовувалась на початку ХХ століття і є напівавтоматичною, продуктивність таких машин

становить 15000–25000 капсул за годину [14, 15].

Фармацевтичні підприємства Європи та США використовують повністю автоматизовані капсульні машини з відповідними дозуючими механізмами (дозувальний диск із ущільнювальними пристроями та дозатор із поршнем). У нещодавньому дослідженні обладнання, яке використовують у виробництві, було виявлено, що машини з використанням дозатора застосовуються дещо частіше, ніж машини з дозувальним диском, причому близько 18 % опитаних компаній повідомили, що вони використовують обидва типи обладнання [15].

Прикладом машин, які використовують дозувальний диск, є машини моделі Bosch GKF (раніше фірми «Hofliger&Karg») та «Shionogi Qualicaps F-80». [2, 4, 16].

Машини фірм «Zanasi», «Pedini», «Macophar», «Vonpase» (використовують дозатор) працюють із перерваним рухом з продуктивністю від 5000 до 60000 капсул за годину, а машини, які працюють безперервно, характеризуються значно більшою продуктивністю, а саме, від 30000 до 150000 капсул за годину («MG-2», «Matic») (табл. 2) [2, 4].

Таблиця 2. Порівняльна характеристика можливостей окремих капсульних машин

Марка / модель	Принцип дозування	Продуктивність (капсули / год)	Вид руху
MG-2 (Італія)			
- Futura, Compact	Поршневі з дозатором	48000	Безперервний
- G36/4	-/-	9000	-/-
- G36/2	-/-	18000	-/-
- G36	-/-	36000	-/-
- G38 N, G60	-/-	60000	-/-
- G37N, G100	-/-	100000	-/-
- G120	-/-	120000	-/-

Продовження табл. 2

Марка / модель	Принцип дозування	Продуктивність (капсули / год)	Вид руху		
Nuova Zanasi (Італія)	Поршневий з дозатором	60000	Безперервний		
- Matic 60				-//-	90000
- Matic 90				-//-	120000
- Matic 120				-//-	20000
- AZ-20				-//-	25000
- AZ-25				-//-	40000
- AZ-40					
Bosch (Німеччина)	Дозувальний диск	7800	Періодичний		
- GKF 130				-//-	24000
- GKF 400S				-//-	48000
- GKF 800					
Macofar (Італія)	Поршневий з дозатором	6000	Періодичний		
- MT 5				-//-	20000
- MT 20				-//-	40000
- MT 40				-//-	80000
- MT 80					
Вопорасе (Італія)	Поршневий з дозатором	34000	Періодичний		
- RC 530					

Відповідно до вимог ДФУ (доповнення 2) [17], контроль якості капсул здійснюється за такими показниками: опис, ідентифікація, однорідність дозованих одиниць або однорідність маси/однорідність вмісту, супровідні домішки, розпадання або розчинення, втрата в масі при висушуванні або вода, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Для твердих капсул слід проводити додатково випробування на розпадання [17]. Випробування «Однорідність дозованих одиниць» полягає у визначенні ступеня однорідності розподілу діючих речовин серед дозованих одиниць, і є обов'язковим для усіх капсул, окрім капсульованих препаратів, що містять рослинні ЛЗ та лікарську рослинну сировину. Визначення однорідності дозованих одиниць проводиться за двома методами (метод прямого визначення, розрахунково-ваговий метод), алгоритм виконання яких наведені у відповідній статті ДФУ [18]. Капсули, які містять менше 2 мг (або менше 2 %) діючої речовини, та ті, котрі не є полівітамінними препаратами, а також ті, що не містять мікроелементи, повинні досліджуватись на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу. Дане випробування ґрунтується на

кількісному визначенні вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ відповідно до вимог ДФУ [19]. Необхідно зауважити, що випробування «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» можна не проводити, якщо всі діючі речовини капсул досліджувались на однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу [19]. Дотримуючись вимог ДФУ, випробування на розпадання є обов'язковим при виконанні «Тесту «Розчинення» для твердих дозованих форм» [17]. Принцип та порядок визначення мікробіологічної чистоти та втрати в масі при висушуванні (або води) наведено у відповідних статтях ДФУ [17, 20, 21]. Згідно з вимогами ДФУ [17], для кількісного визначення використовують вміст 20 капсул. Визначені відхилення у вмісті діючих речовин мають становити при дозуванні: менше 1 мг – $\pm 15\%$, від 1 мг до 10 мг – $\pm 10\%$, від 10 мг до 100 мг – $\pm 7,5\%$, 100 мг і вище – $\pm 5\%$.

Таким чином, використання сучасних інноваційних технологій, обладнання та можливостей дає змогу фармацевтичним виробникам розширити асортимент, удосконалити технологію та дизайн існуючих ЛЗ у формі капсул і в цілому забезпечити відповідну якість капсульованих препаратів.

Література

1. Manufacturing of gelatin capsules. Capsule technology international Ltd. – Canada, Montreal. – 1992. – P. 21–23.
2. Stegemann S. Hard gelatin capsules today and tomorrow. – Capsugel Library. – 2002. – P. 4–6.
3. Промышленная технология лекарств: учебник. В 2-

х томах. Том 2 [В. И. Чуешов, М. Ю. Чернов, Л. М. Хохлова и др.]; под. ред. В.И. Чуешова. – Х. : МТК – Книга; Из-во НФаУ, 2002. – 716 с.

4. Jones B. Hard gelatin capsules / B. Jones // Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3 Ed. – New York, London, 2007. – Vol. 1. – P. 406–417.

5. Jones B. E. *Pharmaceutical Capsules* / F. Podczeczek, B. E., Jones. – [2nd Ed]. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – Chapters 1,3,4 and 13 – 556 p.
6. Capsugel AG, Basel: All about hard gelatine capsules, BAS 126R, 1997
7. Салєєва А. Д. Підвищення ефективності процесів подрібнення і мікрокапсулювання лікарських порошків шляхом їх поєднання в одному апараті / А. Д. Салєєва, Ю. В. Шульгін, О. І. Зайцев // Вісник фармації. – 2001. – № 2 (26). – С. 32–35.
8. Салий Е. А. Разработка состава и технологии производства капсул, содержащих урсодезоксихолевую кислоту / Е. А. Салий, А. В. Лось // Запорожский медицинский журнал. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 119–122.
9. Розробка складу та технології препарату загальнозміцнюючої дії у формі капсул / С. А. Малиновська, О. А. Рубан, Ю. С. Маслій [та ін.] // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2010. – Вип. XXIII, № 1. – С. 58–60.
10. Capsugel: general specifications for Capsugel hard gelatin capsules, CAP-144b, 1991.
11. Capsugel AG, Basel: Parke-Davis SNAP-FIT™ capsules – Product Information, BAS-81, 1975.
12. Capsugel AG, Basel: CONI-SNAP™ capsule, BAS-92, 1979.
13. Capsugel AG, Basel: Safe, safer safest: CONI-SNAP SUPRO™, the new hard gelatin capsule developed by Capsugel, BAS-120, 1983.
14. Jones B. E. *Pharmaceutical Capsules* / F. Podczeczek, B. E., Jones. – [2nd Ed]. – London: Pharmaceutical Press, 2004. – Chapters 1,3,4 and 13 – 556 p.
15. Heda P. K. Capsule filling machine simulation I: Low force compression physics relevant to plug formation / P. K. Heda, F. X. Muller, L. L. Augsburger // *Pharm. Devel. Tech.* – 1999. – Vol. 4(2). – P. 209–219.
16. L. L. Augsburger. *Hard and Soft Shell Capsules* / L. L. Augsburger // *Modern Pharmaceutics*; edited by S. Gilbert, Banker and Christopher T. Rhodes. – [Fourth Edition]. – Informa Healthcare, 2002. – Chapter 11. – P. 235-268.
17. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
18. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 1-ше вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
19. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
20. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 1-ше вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. – 540 с.
21. Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-ше вид. – Харків: PIPEГ, 2001. – 556 с.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СОЗДАНИЯ, ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА КАПСУЛ

М. Б. Чубка, Л. В. Вронска, Н. О. Заривна, Т. А. Грошовый, С. Н. Гуреева¹

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского,

¹*Открытое акционерное общество «Фармак», Киев*

Резюме: в статье приведены характеристика капсул и методов наполнения, которые используются в производстве капсулированных препаратов. Проведен литературный обзор промышленного оборудования для капсулирования, указаны основные показатели качества капсул.

Ключевые слова: капсулы, производство, оборудование, испытания.

THE MODERN SITUATION OF CREATION, PRODUCTION AND QUALITY CONTROL OF CAPSULES

M. B. Chubka, L. V. Vronska, N. O. Zarivna, T. A. Hroshovi, ¹S. M. Hureyeva

Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky,

¹*Public Joint Stock Company «Farmak», Kyiv*

Summary: the characteristics and filling methods of capsules which are used in the manufacture of encapsulated drugs have been present ed in the paper. A literature review of industrial equipment for encapsulation and key indicators of quality capsules are given.

Key words: capsules, production, test.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. До розгляду приймаються оригінальні та інші види статей (до 10-12 сторінок, але не менше 6 сторінок), присвячені вивченню та вирішенню актуальних проблем фармації. До друку приймаються тільки ті матеріали, які раніше ніде не публікувались і не знаходяться в редакціях інших журналів чи видавництва.

2. **Стаття повинна мати** направлення у редакцію, акт експертизи, візу керівника установи, має бути засвідчена печаткою, підписана її авторами. Додатково потрібно подавати **авторську довідку**, у якій обов'язково слід вказати: прізвище, ім'я та по батькові, науковий ступінь, вчене звання, місце роботи та посаду, адресу для листування, контактні телефони (робочий та домашній чи мобільний), обов'язково електронну адресу.

3. Надсилати необхідно 2 примірники статті, надруковані на стандартному аркуші формату А4, шрифт "Times New Roman", розмір шрифту 14, інтервал – 1,5. Поля: верхнє – 20 мм, нижнє – 25 мм, ліве – 30 мм, праве – 10 мм. Електронний варіант статті необхідно надсилати у форматах *.doc, *.rtf, *.docx на CD. У статтях повинна застосовуватись система одиниць СІ.

4. **Таблиці** повинні бути надруковані в текстовому редакторі "Word 6.0, 7.0" по тексту статті та оформлені таким чином:

Таблиця 1. Назва таблиці з форматуванням таблиці "по центру" сторінки.

5. **Рисунки** мають бути вставленими у текст статті, виконані у форматах JPG, TIF, CDR та мати такий формат:

Рис. 1. Підпис до рисунка (по центру).

6. **Формули** (математичні та хімічні) необхідно подавати по тексту статті і вони повинні бути виконані у програмах, збудованих у Word, чи сумісних з ним редакторах.

7. При посиланні на публікацію її номер, згідно зі списком літератури, слід вказувати у квадратних дужках.

8. СТАТТЮ ВИКЛАДАТИ ЗА ТАКОЮ СХЕМОЮ:

УДК

НАЗВА СТАТТІ (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів українською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (українською мовою)

Ключові слова: (українською мовою)

Вступ. (з абзацу) У вступі слід у загальному вигляді окреслити постановку проблеми, зробити аналіз останніх досліджень та публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми, та виділити раніше не вирішені частини загальної проблеми, якій присвячена стаття; сформулювати мету і завдання роботи.

Методи дослідження. (з абзацу) У даному розділі слід дати характеристику використовуваних методів дослідження. У роботах хімічного і фармакогностичного напрямків вказувати на характеристики застосовуваних реактивів і обладнання; у технологічних роботах вказати на марки і характеристики застосовуваних технологічного та фармако-технологічного обладнання; в експериментальних роботах вказувати вид, стать, кількість тварин, методики випробувань.

Результати й обговорення. (з абзацу) У цьому розділі слід подавати результати дослідження, провести їх наукове пояснення та обґрунтування, дати аналіз отриманих залежностей і світлі загальноприйнятих теорій з даної проблеми.

Висновки. (з абзацу) Формулюються висновки та перспективи подальших досліджень у даному напрямку.

Література (відповідно до вимог "Бюлетень ВАК" № 5, 2009 р.)

НАЗВА СТАТТІ російською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів російською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто російською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (російською мовою)

Ключові слова: (російською мовою)

НАЗВА СТАТТІ англійською мовою (великими літерами, напівжирний шрифт)

Ініціали та прізвища авторів англійською мовою (малими літерами, напівжирний шрифт)

Назва установи, місто англійською мовою (малими літерами, звичний шрифт)

Резюме: (англійською мовою)

Ключові слова: (англійською мовою)

9. Список літератури подається в порядку цитування та відповідно до вимог, наведених у Бюлетені ВАКу № 5, 2009 р., зокрема:

– статті:

1. Котвіцька А. А. Наукові підходи щодо моделювання розвитку соціальної політики у сфері лікарського забезпечення населення / А. А. Котвіцька // Запорізький медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 157–161. **(1 автор)**

2. Немченко А. С. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні / А. С. Немченко, А. А. Котвіцька // Клінічна фармація – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 30–34. **(2 автори)**

3. Валькман Ю. Р. Моделирование НЕ-факторов – основа интеллектуализации компьютерных технологий / Ю. Р. Валькман, В. С. Быков, А. Ю. Рыхальский // Системні дослідження та інформаційні технології. – 2007. – № 1. – С. 39–61. **(3 автори)**

4. Пролонгатори ліків на основі полімерних гідрогелів / В. Й. Скорохода, Ю. А. Мельник, Н. Б. Семенюк [та ін.] // Фармацевтичний часопис. – 2009. – № 3. – С. 25–29. **(більше 3 авторів)**

– дисертації:

5. Демченко В.О. Організаційно-економічні дослідження зі створення лікарських засобів серцево-судинної дії та розробка технології таблеток ніфедипіну з полімерною оболонкою: дис. ... кандидата фарм. наук : 15.00.01 / Демченко Валерій Олегович. – Запоріжжя, 1997. – 180 с.

– **автореферати дисертацій:**

6. Головкін В. В. Біофармацевтичне обґрунтування складу, технології та дослідження м'яких інтравагінальних лікарських форм з мефенаміну натрієвою сіллю та мебетізолом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармацевт. наук : спец. 15.00.01 / В. В. Головкін. – Львів, 1997. – 18 с.

– **авторські свідоцтва:**

7. А. с. 1458020 СССР, МКИ³ ВО 5 С 9/06. Аппарат для нанесения пленочных покрытий на твердые лекарственные формы в псевдооживленном слое / И. А. Демчук, Р. А. Беряк, Я. А. Максимович (СССР). – № 3360576/29–08 ; заявл. 1.10.85 ; опубл. 30.03.86, Бюл. № 11.

– **патенти:**

8. Пат. 54177 А Україна. 7 А61К31/00. Стоматологічні плівки антивірусної дії «Віруплан» / Коритнюк Р. С., Давтян Л. Л., Коритнюк О. Я., Дзюбан Н. Ф., Петюнін Г. П.; заявл. 31.05.2002 ; опубл. 17.02.2003, Бюл. № 2.

– **книги:**

9. Бродский В. З. Введение в факторное планирование эксперимента / В. З. Бродский. – М. : Наука, 1976. – 224 с.

(1 автор)

10. Суберляк О. В. Технологія переробки полімерних та композиційних матеріалів : підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштанник. – Львів: Растр-7, 2007. – 375 с. **(2 автори)**

11. Лапач С. Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням ЕКСЕЛ / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. – К. : Моріон, 2001. – 408 с. **(3 автори)**

12. Методика нормування ресурсів для виробництва продукції рослинництва / [Вітвіцький В. В., Кисляченко М. Ф., Лобастов І. В., Нечипорук А. А.]. – К. : НДІ «Укראгропромпродуктивність», 2006. – 106 с. – (Бібліотека спеціаліста АПК. Економічні нормативи). **(4 автори)**

13. Психологія менеджмента / [Власов П. К., Липницький А. В., Ялуцихіна І. М. і др.]; под ред. Г. С. Никифорова. – [3-е изд.]. – Х. : Гуманитар. центр, 2007. – 510 с. **(5 і більше авторів)**

– **матеріали конференцій, з'їздів:**

14. Корнієвська В. Г. Оптимальні терміни заготівлі сировини валеріани / В. Г. Корнієвська, М. С. Фурса, Ю. І. Корнієвський // Науково-технологічний процес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів : міжнар. наук.-практ. конф., 6-7 квіт. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2006. – С. 40.

10. Редакція залишає за собою право корекції, скорочення і виправлення статті.

11. Статті, оформлені без дотримання наведених правил, не реєструються. Насамперед друкуються статті передплатників журналу, а також матеріали, замовлені редакцією.

12. Публікація статей платна. Вартість 1800 символів – 27 грн, крім цього + 20 % податкового збору. Оплата здійснюється після рецензування статті.

13. Статті необхідно надсилати на адресу: редакція журналу «Фармацевтичний часопис», видавництво Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна. Електронний варіант статті можна надсилати на адресу: journaltdmy@gmail.com, вказуючи назву журналу.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Головний редактор – *Грошовий Т.А.*

Заступники головного редактора – *Гриценко І.С., Марчишин С.М.*

Відповідальний секретар – *Вронська Л.В.*

Ковальчук Л.Я. – науковий консультант

Черних В.П. – науковий консультант

Башура О.Г.

Волков К.С.

Вороніна Л.М.

Георгіянець В.А.

Зіменковський Б.С.

Кисличенко В.С.

Кліщ І.М.

Колесник Ю.М.

Коробко Д.Б.

Малоштан Л.М.

Марценюк В.П.

Марчишин С.М.

Мисула І.Р.

Немченко А.С.

Посохова К.А.

Соколова Л.В.

Тихонов О.І.

Яковлева Л.В.

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Волох Д.С. (Київ)

Господарський І.Я. (Тернопіль)

Грицик А.Р. (Івано-Франківськ)

Громовик Б.П. (Львів)

Гудзенко О.П. (Луганськ)

Доля В.С. (Запоріжжя)

Загорій В.А. (Київ)

Калинюк Т.Г. (Львів)

Квасницька Г.М. (Тернопіль)

Климнюк С.І. (Тернопіль)

Коваленко С.М. (Харків)

Комісаренко А.М. (Харків)

Коритнюк Р.С. (Київ)

Криницька Г.Г. (Тернопіль)

Лесик Р.Б. (Львів)

Мазур І.А. (Запоріжжя)

Мамчур В.І. (Дніпропетровськ)

Новіков В.П. (Львів)

Парновський Б.Л. (Львів)

Пономаренко М.С. (Київ)

Сур С.В. (Київ)

Сятиня М.Л. (Київ)

Трохимчук В.В. (Одеса)

Фіра Л.С. (Тернопіль)

Хоменко В.М. (Донецьк)

Чекман І.С. (Київ)

Шманько В.В. (Тернопіль)

Підписано до друку 25.04.2012. Формат 60x84/8.

Гарнітура *Pragmatica*. Друк офсетний.

Ум. др. арк. 19,76. Обл.-вид. арк. 19,38.

Тираж 600. Зам. № 148.

Редагування і коректура

Технічний редактор

Комп'ютерна верстка

Художник

Мельник Лариса

Демчишин Світлана

Бенько Наталія

Кушик Павло

Видавець і виготівник
Тернопільський державний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, УКРАЇНА